CK.0000069326

ẦN QUỐC SƠN

CƠ SỞ HOÁ HỌC DỊ VÒNG

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC SƯ PHẠM

GS.TS. TRẦN QUỐC SƠN

CƠ SỞ
HOÁ HỌC DỊ VÒNG

(Tái bản lần thứ nhất, có sửa chữa)

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC SƯ PHẠM

MỤC LỤC

Trang

Lời nói đầu *5*

Chương 1 Danh pháp dị vòng 7

Chương 2 Cấu trúc dị vòng 37

Chương 3 Tính chất vật lí của dị vòng 76

Chương 4 Dị vòng thơm sáu cạnh chứa một dị tử 120

Chương 5 Dẫn xuất benzo của dị vòng thơm sáu cạnh chứa một dị tử 195

Chương 6 Dị vòng thơm sáu cạnh chứa nhiều nguyên tử nitrogen 260

Chương 7 Dị vòng thơm năm cạnh chứa một dị tử 325

Chương 8 Dẫn xuất benzo của dị vòng thơm năm cạnh chứa một dị tử 399

Chương 9 Dị vòng thơm năm cạnh chứa nhiều dị tử 460

Chương 10 Hệ dung hợp giữa hai dị vòng chứa nitrogen 550

Chương 11 Dị vòng no và dị vòng không no 641

Danh mục các chữ viết tắt và kí hiệu *726*

Tài liệu đọc thêm *727*

Danh mục các công trình nghiên cứu về dị vòng của tác giả và cộng sự *728*

Mục lục tra cứu *732*

LỜI NÓI ĐẦU

Hoá học các hợp chất dị vòng có ý nghĩa lí thuyết cũng như thực tiễn rất to lớn và đang phát triển rất mạnh mẽ từ hơn nửa thế kỉ nay. Vì vậy, việc đào tạo các nhà hoá học làm việc trong các lĩnh vực tổng hợp hữu cơ, lí thuyết hữu cơ, dược hoá học, sản xuất phẩm nhuộm, hoá sinh học, nghiên cứu hoạt tính sinh học, v.v... không thể thiếu kiến thức về các hợp chất dị vòng.

Sách *Cơ sở hoá học dị vòng* được biên soạn trên cơ sở kinh nghiệm nhiều năm giảng dạy chuyên đề và nghiên cứu khoa học của tác giả trong lĩnh vực các hợp chất dị vòng. Sách gồm 11 chương, được phân bố như sau: Ba chương đầu (1, 2 và 3) là các vấn đề đại cương, như danh pháp, cấu trúc, tính chất vật lí. Ba chương tiếp theo (4, 5 và 6) nói về các dị vòng thơm sáu cạnh. Ba chương tiếp nữa (7, 8 và 9) đề cập đến các dị vòng thơm năm cạnh. Chương 10 giới thiệu hệ dung hợp giữa hai dị vòng, trong đó có purin và pteriđin. Nội dung của chương cuối cùng là các dị vòng no và không no, bao gồm cả các vòng nhỏ và các vòng lớn. Trừ ba chương đầu, trọng tâm của mỗi chương là phản ứng của dị vòng, tổng hợp dị vòng, trạng thái thiên nhiên và ứng dụng thực tiễn.

Về vấn đề thuật ngữ và danh pháp, trong khi chờ đợi những quy định mới của Nhà nước về thuật ngữ và cách phiên chuyển từ tiếng nước ngoài, tác giả vẫn áp dụng các cách quen dùng, trên cơ sở chủ yếu là cuốn *Danh pháp hợp chất hữu cơ* do tác giả chủ biên (Nhà xuất bản Giáo dục phát hành).

Sách này có thể dùng cho các đối tượng khác nhau, bao gồm sinh viên, học viên cao học và nghiên cứu sinh về hoá học, hoá sinh học, hoá nông học, hoá dược học,... của các Trường Đại học như Sư phạm, Khoa học Tự nhiên, Dược khoa, Bách khoa, Nông nghiệp,... cùng các Viện nghiên cứu hoá học.

Ngoài ra, sách này còn là tài liệu tham khảo cho các nhà nghiên cứu hoá học hữu cơ và tất cả những ai quan tâm đến hoá học về các hợp chất dị vòng, bao gồm cả giáo viên và học sinh các lớp chuyên hoá học.

Sách được biên soạn và xuất bản lần đầu trong hoàn cảnh rất eo hẹp về thời gian, nên chắc chắn không tránh khỏi thiếu sót. Tác giả mong nhận được nhiều ý kiến đóng góp của các đồng nghiệp và các độc giả nói chung về nội dung, cấu trúc và hình thức của cuốn sách.

TÁC GIẢ

1 DANH PHÁP DỊ VÒNG

1.1 ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI

1.1.1 Định nghĩa dị vòng 8
1.1.2 Phân loại dị vòng 9
1.1.2.1 Phân loại theo kích thước của vòng 9
1.1.2.2 Phân loại theo đặc tính của vòng 9
1.1.2.3 Phân loại theo bản chất của dị nguyên tử 10
1.1.2.4 Phân loại theo số lượng dị tử trong vòng 10
1.1.2.5 Phân loại theo vị trí tương hỗ của các dị tử 10
1.1.2.6 Phân loại theo số lượng vòng và cách nối giữa hai vòng trong một phân tử 10

1.2 DANH PHÁP DỊ VÒNG ĐƠN

1.2.1 Danh pháp thông thường và nửa hệ thống 11
1.2.1.1 Tên thông thường của một số dị vòng thơm và nhóm hóa trị một tương ứng 11
1.2.1.2 Tên thông thường của một số dị vòng no và không no cùng các nhóm hóa trị một tương ứng 13
1.2.2 Danh pháp hệ thống Hantzsch-Widman 13
1.2.2.1 Quy tắc về tiền tố, phần cơ sở và hậu tố 13
1.2.2.2 Quy tắc về đánh số các nguyên tử mất vòng 15
1.2.2.3 Quy tắc gọi tên các dị vòng không no 16
1.2.3 Danh pháp trao đổi 17
1.2.3.1 Dị vòng đơn chứa một dị tử 17
1.2.3.2 Dị vòng chứa hai hoặc hơn hai dị tử 17
1.2.3.3 Dị vòng chứa dị tử mang điện tích dương 18

1.3 DANH PHÁP DỊ VÒNG ĐA

1.3.1 Danh pháp thông thường và nửa hệ thống 18
1.3.1.1 Một số dị vòng đa chỉ chứa dị tử là nitrogen 18
1.3.1.2 Một số dị vòng đa chỉ chứa hoặc chứa thêm dị tử khác nitrogen 20
1.3.1.3 Một số dị vòng đa không thơm hoặc không hoàn toàn thơm 21
1.3.2 Danh pháp dung hợp 22
1.3.2.1 Các bộ phận cấu thành tên dung hợp 22
1.3.2.2 Phần dung hợp 22
1.3.2.3 Phần cơ sở 22
1.3.2.4 Cách đánh số toàn bộ hệ thống dị vòng dung hợp 24
1.3.2.5 Tên của hệ dung hợp có cầu nối 26
1.3.3 Danh pháp trao đổi 27
1.3.3.1 Dị vòng dung hợp 27
1.3.3.2 Dị vòng hệ spiro 28
1.3.3.3 Dị vòng hệ bixiclo 28
1.3.4 Danh pháp các tập hợp của hai hay nhiều dị vòng tương tự nhau, nối trực tiếp với nhau 29
1.3.5 Danh pháp "phan" 29

1.4 DANH PHÁP CÁC DẪN XUẤT CỦA DỊ VÒNG

1.4.1 Danh pháp các dẫn xuất cơ bản 31
1.4.1.1 Danh pháp thay thế 31
1.4.1.2 Danh pháp loại chức 32
1.4.1.3 Danh pháp cộng 32
1.4.1.4 Danh pháp trừ 32
1.4.1.5 Danh pháp kết hợp 33
1.4.2 Danh pháp một số dẫn xuất phức tạp trong thiên nhiên 33
1.4.2.1 Tiền tố và hậu tố về sự thêm hoặc bớt hiđrogen 33
1.4.2.2 Tiền tố về sự tạo thêm vòng hoặc mở vòng 33
1.4.2.3 Tiền tố về sự thêm hay bớt nhóm metylen hoặc sự chuyển chỗ liên kết 34
1.4.2.4 Tiền tố về sự biến đổi cấu hình lập thể 35
1.4.2.5 Tiền tố *a* 36
1.4.2.6 Tiền tố *o* 36

Danh pháp các hợp chất dị vòng là vấn đề phức tạp hơn danh pháp các hợp chất đồng vòng, vì sự có mặt của các dị nguyên tử và vì có rất nhiều tên thông thường được IUPAC lưu dùng. Đối với phần lớn các dị vòng cơ bản, tên thông thường được dùng làm nền cho danh pháp hệ thống.

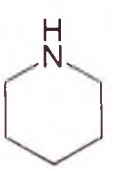
Trong chương này, trước khi đi sâu vào các loại danh pháp khác nhau, cần tìm hiểu định nghĩa dị vòng và các cách phân loại dị vòng.

1.1 ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI

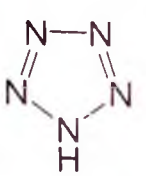
1.1.1 Định nghĩa dị vòng

Các hợp chất mạch vòng trong đó các nguyên tử mắt vòng thuộc cùng một loại thì được gọi là hợp chất đồng vòng (homocyclic). Nếu mạch vòng chứa ít nhất một nguyên tử của nguyên tố khác các nguyên tử còn lại thì đó là dị vòng (heterocyclic). Trong các hợp chất hữu cơ đồng vòng các nguyên tử mắt vòng đều là cacbon, còn trong các hợp chất hữu cơ dị vòng các nguyên tử mắt vòng gồm có cacbon và ít nhất một nguyên tử của nguyên tố khác cacbon. Sau đây là một số thí dụ về hợp chất đồng vòng và hợp chất dị vòng hữu cơ và vô cơ :

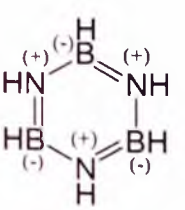
Hợp chất
đồng vòng hữu cơ
(Xiclohexan)



Hợp chất
dị vòng hữu cơ
(Piperiđin)



Hợp chất
đồng vòng vô cơ
(Pentazole)

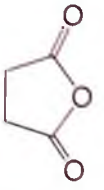


Hợp chất
dị vòng vô cơ
(Borazole)

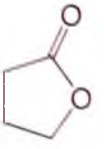
Vậy, *hợp chất dị vòng hữu cơ (hay thường nói gọn là hợp chất dị vòng) là những hợp chất mạch vòng, trong vòng đó ngoài cacbon ra còn có một hay nhiều nguyên tử khác cacbon.*

Những nguyên tử khác cacbon đó được gọi là *dị nguyên tử* (hay *dị tử*), thường gặp là nitrogen, oxigen, lưu huỳnh,...

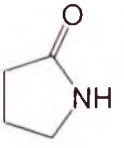
Trong thực tế, một số hợp chất tuy đáp ứng định nghĩa trên và cũng được coi là hợp chất dị vòng, song lại được xét ở các loại hợp chất khác. Chẳng hạn các anhiđrit nội, các lacton và lactam được xét như dẫn xuất ở nhóm chức của axit cacboxylic. Thí dụ:



Anhiđrit sucxinic



γ-Butirolacton



γ-Butirolactam

1.1.2 Phân loại dị vòng

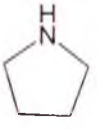
Ta biết rằng các hợp chất hữu cơ đồng vòng (cacboxiclic) có thể chứa những vòng 3, 4, 5, 6 cạnh hay nhiều cạnh hơn nữa, và cũng có thể là vòng thơm hoặc là vòng không thơm (vòng no và vòng không no).

Tương tự như vậy, các hợp chất dị vòng cũng có thể là những vòng 3, 4, 5, 6 cạnh hay vòng lớn hơn nữa, chúng cũng có thể là dị vòng thơm hoặc không thơm. Ngoài ra, các hợp chất dị vòng còn phân biệt nhau về bản chất, số lượng và vị trí của dị nguyên tử trong vòng.

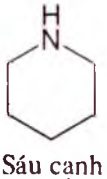
1.1.2.1 Phân loại theo kích thước của vòng : dị vòng ba cạnh, dị vòng bốn cạnh, dị vòng năm cạnh, ... Thí dụ :

Ba cạnh
(Aziridin)

Bốn cạnh
(Azetidin)

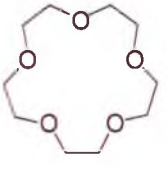


Năm cạnh
(Piroliđin)

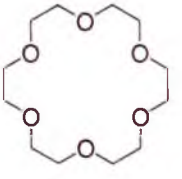


Sáu cạnh
(Piperiđin)

3 cạnh
(Etilen oxit)



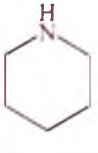
15 cạnh
([15]Crao-5)



18 cạnh
([18]Crao-6)

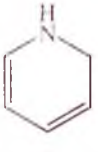
1.1.2.2 Phân loại theo đặc tính của vòng : dị vòng no, dị vòng không no, dị vòng thơm. Thí dụ :

Tetrahiđrofuran



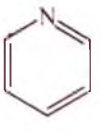
Piperiđin

2,5-Đihiđrofuran



1,2-Đihiđropiriđin

Furan



Piriđin

Dị vòng no

Dị vòng không no

Dị vòng thơm

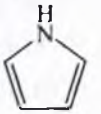
1.1.2.3 Phân loại theo bản chất của dị nguyên tử : dị vòng chứa oxigen, dị vòng chứa lưu huỳnh, dị vòng chứa nitrogen, …. Thí dụ:

Furan

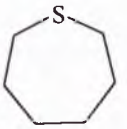
Thiophen

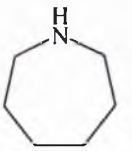
Selenophen

Telurophen

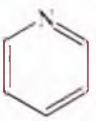

Pirole

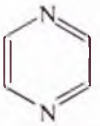
Oxepan

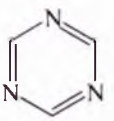

Thiepan

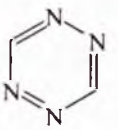

Azepan

1.1.2.4 Phân loại theo số lượng dị nguyên tử trong vòng : dị vòng chứa một dị tử, dị vòng chứa hai dị tử, …. Thí dụ :

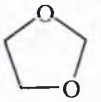

Piriđin


Pirazin

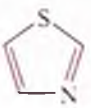

1,3,5-Triazin

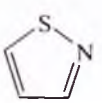

1,2,4,5-Tetrazin

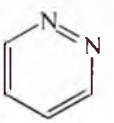
Tetrahiđrofuran

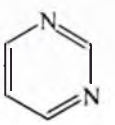

1,3-Đioxolan

1.1.2.5 Phân loại theo vị trí tương hỗ của các dị nguyên tử. Thí dụ :


Thiazole
(1,3-Thiazole)


Isothiazole
(1,2-Thiazole)

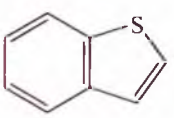

Piriđazin
(1,2-Điazin)

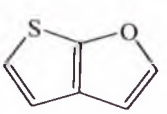

Pirimiđin
(1,3-Điazin)

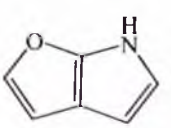
1.1.2.6 Phân loại theo số lượng vòng và cách nối giữa hai vòng trong một phân tử

a) *Dị vòng đơn vòng* (viết gọn: *dị vòng đơn*) như trong các thí dụ ở trên, và *dị vòng đa vòng* (*dị vòng đa*) như trong các thí dụ sẽ nêu dưới đây.

b) *Dị vòng đa dung hợp* hay *ngưng tụ*. Thí dụ :


Benzo[*b*]thiophen


Thieno[2,3-*b*]furan

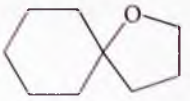

Furo[2,3-*b*]pirole

c) *Dị vòng đa kiểu bixiclo*. Thí dụ:

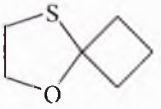
7-Thiabixiclo[2.2.1]heptan

2,6-Đioxabixiclo[3.2.1]octan

d) *Dị vòng đa kiểu spiro*. Thí dụ:

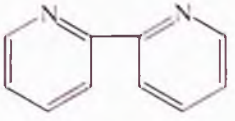


1-Oxaspiro[4.5]decan

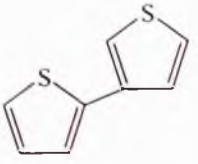


5-Oxa-8-thiaspiro[3.4]octan

e) *Tập hợp hai hay nhiều dị vòng tương tự nối trực tiếp với nhau*. Thí dụ:



2,2'-Bipiridin



2,3'-Bithiophen

1.2 DANH PHÁP DỊ VÒNG ĐƠN

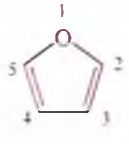
Có nhiều tên thông thường và tên nửa hệ thống của các dị vòng đơn được IUPAC lưu dùng. Ngoài danh pháp thông thường, các dị vòng đơn còn có danh pháp hệ thống theo *Hantzsch* và *Widman*, danh pháp trao đổi, ...

1.2.1 Danh pháp thông thường và nửa hệ thống

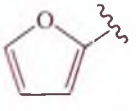
Tên thông thường và nửa hệ thống của hầu hết các dị vòng thơm năm cạnh được tận cùng bằng *-ole*, tên của các dị vòng thơm sáu cạnh được tận cùng bằng *-in*, các dị vòng không thơm dù năm cạnh hay sáu cạnh cũng thường tận cùng bằng *-in*.

Tên của các nhóm (gốc) hóa trị một được hình thành từ tên của dị vòng, có bổ sung hậu tố *-yl* cùng với locant (chỉ số vị trí) thích hợp.

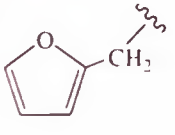
1.2.1.1 Tên thông thường của một số dị vòng thơm và nhóm hóa trị một tương ứng



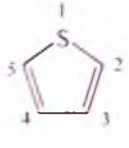
Furan



2-Furyl (và 3-Furyl)

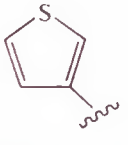


Furfuryl (chỉ đồng phân 2-)

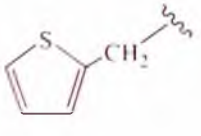


Thiophen

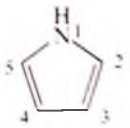
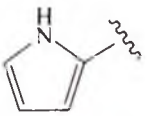
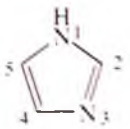
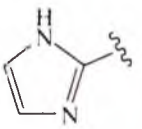
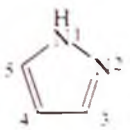
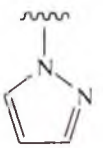
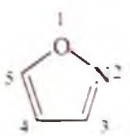
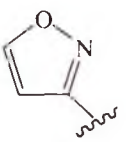
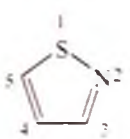
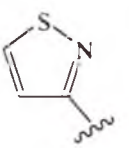
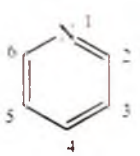
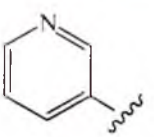
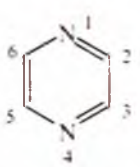
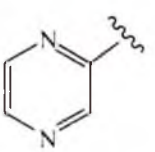
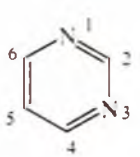
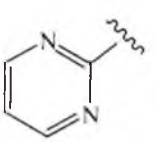
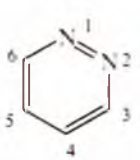
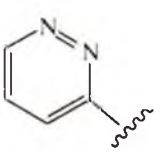
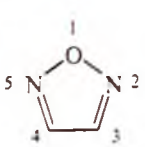
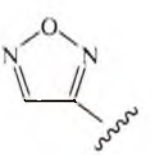
(Các chất tương đồng: Selenophen, Telurophen)



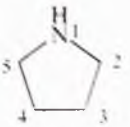
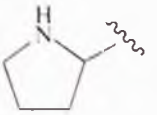
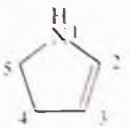
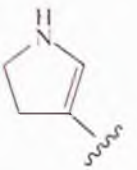
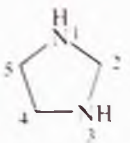
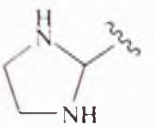
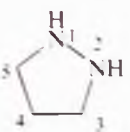
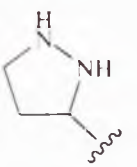
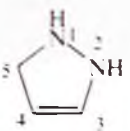
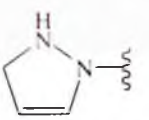
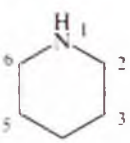
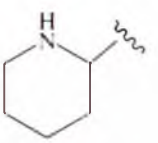
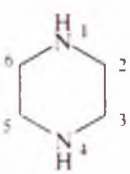
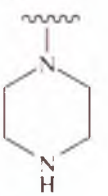
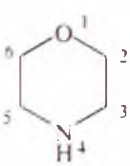
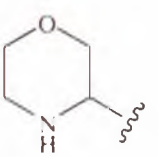
3-Thienyl (và 2-Thienyl)



Thenyl (chỉ đồng phân 2-)

	Pirole		Pirol-2-yl (và Pirol-3-yl)
	Imiđazole		Imiđazol-2-yl (và các đồng phân)
	Pirazole		Pirazol-1-yl (và các đồng phân)
	Isoxazole		Isoxazol-3-yl (và các đồng phân)
	Isothiazole		Isothiazol-3-yl (và các đồng phân)
	Piriđin		3-Piriđyl (và các đồng phân)
	Pirazin		Pirazinyl
	Pirimiđin		Pirimiđin-2-yl (và các đồng phân)
	Piriđazin		Piriđazin-3-yl (và các đồng phân)
	Furazan		Furazan-3-yl

1.2.1.2 Tên thông thường của một số dị vòng no và không no cùng các nhóm hóa trị một tương ứng

	Pirolidin		Pirolidin-2-yl (và các đồng phân)
	2-Pirolin		2-Pirolin-3-yl (và các đồng phân)
	Imidazolidin		Imidazolidin-2-yl (và các đồng phân)
	Pirazolidin		Pirazolidin-3-yl (và các đồng phân)
	3-Pirazolin		3-Pirazolin-2-yl (và các đồng phân)
	Piperidin		2-Piperidyl (và các đồng phân)
	Piperazin		Piperazin-1-yl (và các đồng phân)
	Morpholin		Morpholin-3-yl (và các đồng phân)

1.2.2 Danh pháp hệ thống Hantzsch-Widman

1.2.2.1 Quy tắc về tiền tố, phần cơ sở và hậu tố

Các dị vòng đơn với số cạnh từ 3 đến 10, chứa một hay nhiều dị nguyên tử, được gọi tên bằng cách tổ hợp "tiền tố *a*" (xem bảng 1-1) với phần cơ sở của tên cùng với hậu tố (xem bảng 1-2).

Tiền tố ***a*** nói lên bản chất dị nguyên tử trong dị vòng. Thí dụ: oxa- chỉ oxigen, aza- chỉ nitrogen (azot), sila- chỉ silic,... Khi trong một dị vòng có nhiều dị nguyên tử cùng một loại, cần dùng thêm các tiền tố cơ bản về độ bội như đi-, tri-, tetra-, ...Thí dụ: đioxa- (hai oxigen), đisila- (hai silic), triaza- (ba nitrogen), ...

Bảng 1-1 Các tiền tố *a* xếp theo trình tự giảm dần mức độ ưu tiên

Nguyên tố	Hóa trị	Tiền tố *a*	Nguyên tố	Hóa trị	Tiền tố *a*
Oxigen	II	Oxa-	Stibi (antimon)	III	Stiba-*
Lưu huỳnh	II	Thia-	Bismut	III	Bisma-
Seleni	II	Selena-	Silic	IV	Sila-
Teluri	II	Telura-	Germani	IV	Germa-
Nitrogen	III	Aza-	Thiếc	IV	Stana-
Phospho	III	Phospha-*	Chì	IV	Plumba-
Arsen	III	Arsa*-	Bor	III	Bora-

* Trong trường hợp tiền tố *a* nối trực tiếp với *in*, *phospha-* được thay bằng *phosphor-*, *arsa-* được thay bằng *arsen-*, còn *stiba-* được thay bằng *antimon-*.

Khi có nhiều dị nguyên tử khác nhau trong một vòng, cần tổ hợp các *tiền tố a* tương ứng theo thứ tự giảm dần mức độ ưu tiên nêu ở bảng 1-1. Thí dụ: oxaza- (do ghép oxa- với aza-, chỉ ra một nguyên tử oxigen và một nguyên tử nitrogen), thiaza- (chỉ ra một nguyên tử lưu huỳnh và một nitrogen), điazaphospha- (hai nitrogen và một phospho), ...

Bảng 1-2 Phần cơ sở và hậu tố dị vòng

Số cạnh của vòng	Vòng không no (kể cả vòng thơm)	Vòng no	
		không chứa nitrogen	chứa nitrogen
3	-iren, -irin	-iran	-iriđin
4	-ete	-etan	-etiđin
5	-ole	-olan	-oliđin
6A	-in	-an	
6B	-in	-inan	
6C	-inin	-inan	
7	-epin	-epan	
8	-ocin	-ocan	
9	-onin	-onan	
10	-ecin	-ecan	

Phần cơ sở của tên dị vòng nói lên kích thước của vòng; còn hậu tố được tổ hợp với phần cơ sở phản ánh mức độ no - không no của dị vòng.

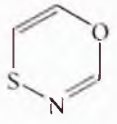
Đối với các vòng 3, 4, 7, 8, 9, 10 cạnh, phần cơ sở được hình thành từ tiền tố tương ứng về độ bội. Cụ thể là *-ir-* xuất phát từ tri-, *-et-* từ tetra-, *-ep-* từ hepta-, *-oc-* từ octa-, *-on-* từ nona- và *-ec-* từ đeca-.

Đối với các vòng không no sáu cạnh chứa nhiều dị tố, *phần cơ sở + hậu tố* phụ thuộc vào đị tử có mức độ ưu tiên thấp nhất, tức là dị tử mà tên của nó nằm ở cuối của phần cơ sở. Tùy theo dị tử đó thuộc về dãy A, dãy B hay dãy C mà hậu tố là *-in* hay *-inin*.

Dãy 6A : O, S, Se, Te, Bi, Hg

Dãy 6B : N, Si, Ge, Sn, Pb

Dãy 6C : B, F, Cl, Br, I, P, As, Sb

Thí dụ:  đây là vòng không no sáu cạnh, với O > S > N, trong đó N (mức độ ưu tiên thấp nhất) thuộc về dãy 6B; vậy dị vòng có tên là oxathiazin (viết đầy đủ là 1,4,3-oxathiazin).

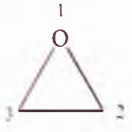
Đối với vòng không no ba cạnh chứa một nguyên tử nitrogen có thể dùng phần cơ sở + hậu tố -iren hoặc -irin đều được. Thí dụ:

2*H*-Aziren hoặc 2*H*-Azirin

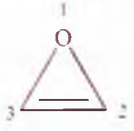
1.2.2.2 Quy tắc về đánh số các nguyên tử mắt vòng

a) *Dị vòng chứa một dị tử*

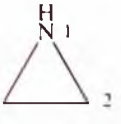
Đánh số bắt đầu từ dị tử. Thí dụ:



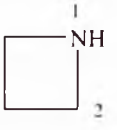
Oxiran



Oxiren

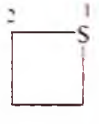


Aziridin

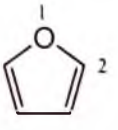


Azetidin

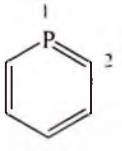
Azete



Thietan

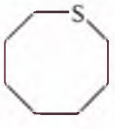


Oxole

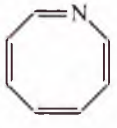


Phosphinin

Oxepan



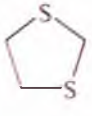
Thiocan



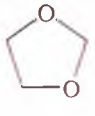
Azocin

b) *Dị vòng chứa nhiều dị tử đồng nhất*

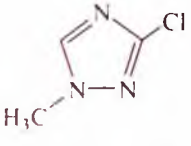
Đánh số bắt đầu từ một dị tử rồi đi theo chiều sao cho có bộ locant nhỏ nhất. Thí dụ:



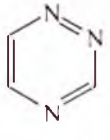
1,3-Đithiolan



1,3-Đioxolan



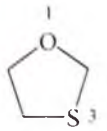
3-Cloro-1-metyl-1,2,4-triazole



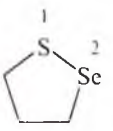
1,2,4-Triazin

c) *Dị vòng chứa nhiều dị tử khác nhau*

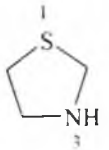
Đánh số bắt đầu từ dị tử có mức độ ưu tiên trên cao nhất (xem bảng 1-1) và đi theo chiều sao cho đạt được bộ locant nhỏ nhất. Thí dụ :



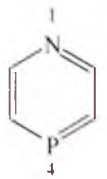
1,3-Oxathiolan



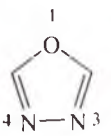
1,2-Thiaselenolan



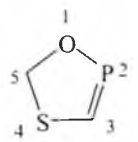
1,3-Thiazolidin



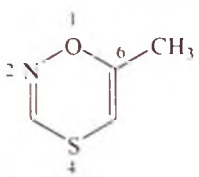
1,4-Azaphosphinin



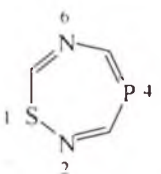
1,3,4-Oxadiazole



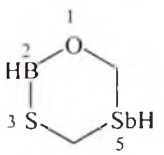
1,4,2-Oxathiaphosphole



6-Metyl-1,4,2-oxathiazin



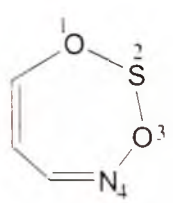
1,2,6,4-Thiadiazaphosphepin



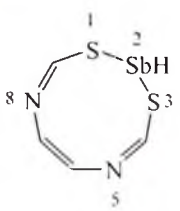
1,3,5,2-Oxathiastibaborinan

d) *Trường hợp dị vòng chứa nhiều dị tử cùng thuộc loại có mức độ ưu tiên cao nhất*

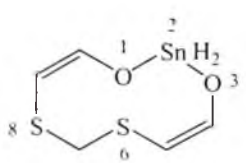
Vẫn cần đánh số bắt đầu từ một trong những dị tử có mức độ ưu tiên cao nhất và đi theo chiều sao cho tất cả các dị tử khác nhau còn lại cho một tập hợp locant nhỏ nhất, song khi viết các *tiền tố a* phải đảm bảo trình tự ưu tiên nêu ở bảng 1-1. Thí dụ:



1,3,2,4-Đioxathiazepin



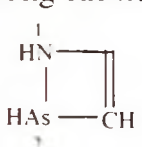
1,3,5,8,2-Đithiađiazastibonin



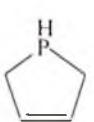
1,3,6,8,2-Đioxađithiastanecin

1.2.2.3 Quy tắc gọi tên các dị vòng không no

a) Đối với các dị vòng mà mức độ chưa bão hòa còn kém hệ có các liên kết đôi luân phiên, người ta dùng các *tiền tố cộng* như : đihiđro-, tetrahiđro-, ...Thí dụ:



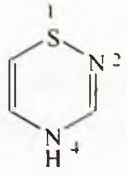
1,2-Đihiđro-1,2-azarsete



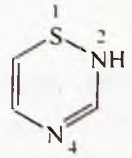
2,5-Đihiđro-1*H*-phosphole

2,3-Đihiđrooxole
hay 2,3-Đihiđrofuran

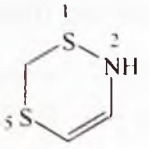
b) Khi có nhiều dị vòng đồng phân của nhau chỉ khác nhau về vị trí của một nguyên tử hiđrogen trong vòng, nguyên tử này được chỉ ra bằng chữ *H* (in nghiêng) kèm theo locant như 1*H*, 2*H*, 6*H*, ...



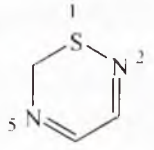
4*H*-1,2,4-Thiađiazin



2*H*-1,2,4-Thiađiazin



2*H*,6*H*-1,5,2-Đithiazin



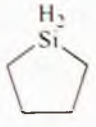
6*H*-1,2,5-Thiađiazin

1.2.3 Danh pháp trao đổi

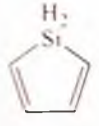
Danh pháp trao đổi được thực hiện bằng thao tác trao đổi, tức là tổ hợp *tiền tố a* (xem bảng 1-1) với tên của hiđrocacbon mạch vòng tương ứng.

1.2.3.1 Dị vòng đơn chứa một dị tử

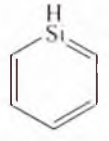
Người ta đặt tiền tố *a* trước tên của hiđrocacbon mà về hình thức coi như được sinh ra từ hợp chất dị vòng nhờ thay thế dị nguyên tử bằng nguyên tử cacbon thích hợp ($-CH_2-$, $-CH=$, ...tùy theo hóa trị của dị tử và đặc tính của dị vòng). Khi đánh số các nguyên tử của vòng, dị tử được ghi số 1. Thí dụ :



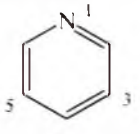
Silaxiclopentan



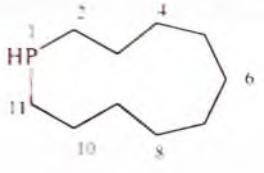
Silaxiclopenta-2,4-đien



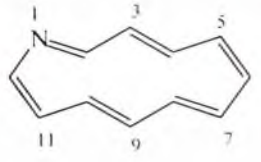
Silabenzen



Azabenzen



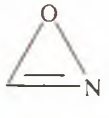
Phosphaxicloundecan



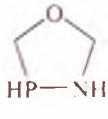
Aza[12]annulen

1.2.3.2 Dị vòng chứa hai hoặc hơn hai dị tử

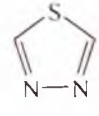
Người ta tổ hợp tên của hiđrocacbon mạch vòng tương ứng với tiền tố *a* cùng với locant và tiền tố về độ bội (đi-, tri-, ...) khi cần thiết. Khi ấy, vòng được đánh số bắt đầu từ dị tử có mức độ ưu tiên cao nhất theo bảng 1-1. Thí dụ:



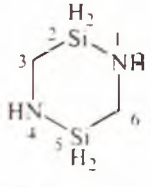
Oxazaxiclopropen
(O > N)



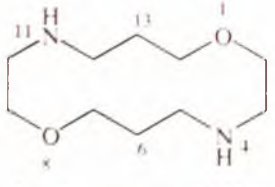
1-Oxa-3-aza-4-phosphaxiclopentan
(O > N > P)



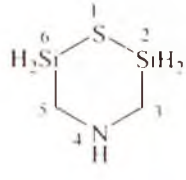
1-Thia-3,4-điazaxiclopenta-2,4-đien
(S > N)



1,4-Điaza-2,5-
đisilaxiclohexan
(N > Si)



1,8-Đioxa-4,11-điaza-
xiclotetradecan
(O > N)



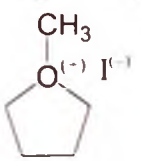
1-Thia-4-aza-2,6-đisilaxiclohexan
(S > N > Si)

1.2.3.3 Dị vòng chứa dị tử mang điện tích dương

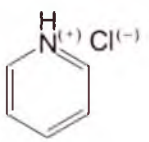
Để chỉ ra sự có mặt của dị tử mang điện tích dương, người ta dùng *tiền tố onia* (thay cho *tiền tố a*); tiền tố này được hình thành từ *tên rút gọn của nguyên tố + oni + a*. Thí dụ :

—I(+)—	Iođonia	N(+)	Azonia
—O(+)—	Oxonia	P(+)	Phosphonia
—S(+)—	Thionia	As(+)	Arsonia
—Se(+)—	Selenonia	Sb(+)	Stibonia

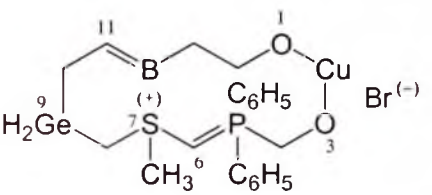
Khi gọi tên dị vòng người ta đặt *tiền tố onia* ngay trước tên của hiđrocacbon mạch vòng tương ứng, tương tự như đã làm như đối với *tiền tố a*. Phần anion được gọi tên theo cách thông thường. Thí dụ :



1-Metyl-1-oxoniaxiclopentan iođua



Azoniabenzen clorua (Piridini clorua)



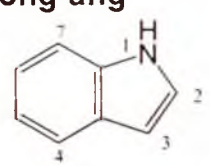
7-Metyl-5,5-diphenyl-1,3-đioxa-7-thionia-5λ⁵-phospha-9-germa-12-bora-2-cupraxiclotetrađeca-5,11-đien bromua

1.3 DANH PHÁP DỊ VÒNG ĐA

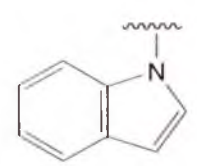
Tương tự như ở các dị vòng đơn, có nhiều tên thông thường và tên nửa hệ thống của dị vòng đa được IUPAC lưu dùng. Ngoài danh pháp thông thường, các dị vòng đa còn được gọi tên theo danh pháp dung hợp, danh pháp trao đổi và một số loại danh pháp khác, tùy theo đặc điểm của dị vòng.

1.3.1 Danh pháp thông thường và nửa hệ thống

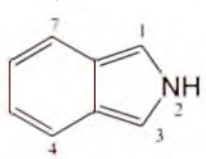
1.3.1.1 Một số dị vòng đa chỉ chứa dị tử là nitrogen và nhóm có hóa trị một tương ứng



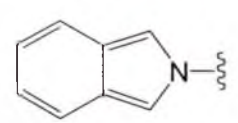
Inđole



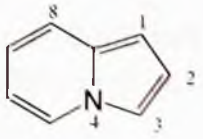
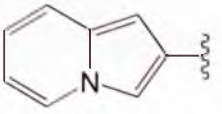
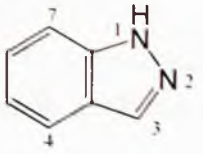
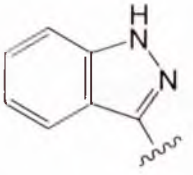
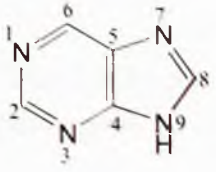
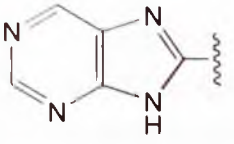
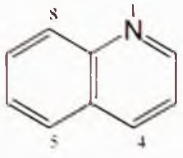
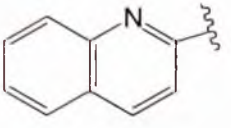
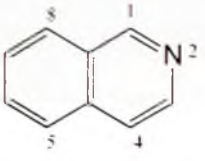
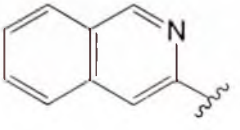
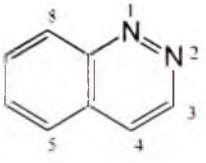
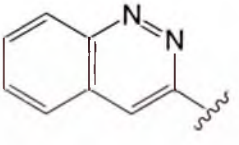
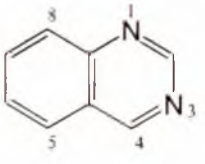
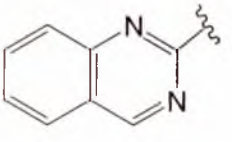
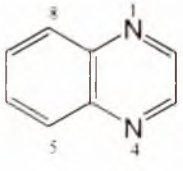
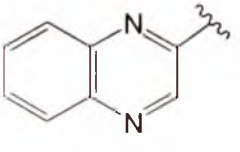
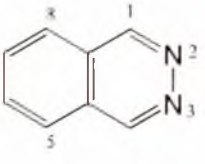
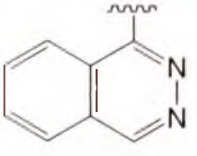
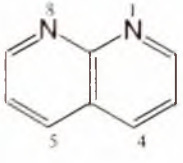
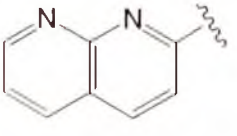
Inđol-1-yl (và các đồng phân)

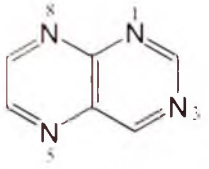


Isoinđole

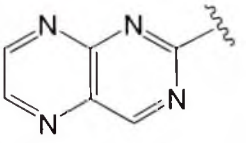


Isoinđol-2-yl (và các đồng phân)

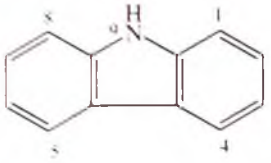
	Inđolizin		Inđolizin-2-yl (và các đồng phân)
	1*H*-Inđazole		1*H*-Inđazol-3-yl (và các đồng phân)
	Purin (đánh số ngoại lệ)		Purin-8-yl (và các đồng phân)
	Quinolin		2-Quinolyl (và các đồng phân)
	Isoquinolin		3-Isoquinolyl (và các đồng phân)
	Cinolin		Cinolin-3-yl (và các đồng phân)
	Quinazolin		Quinazolin-2-yl (và các đồng phân)
	Quinoxalin		Quinoxalin-2-yl (và các đồng phân)
	Phtalazin		Phtalazin-1-yl (và các đồng phân)
	1,8-Naphtiriđin		1,8-Naphtiriđin-2-yl (và các đồng phân)



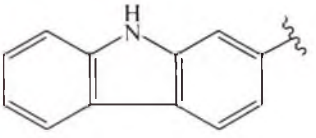
Pteriđin



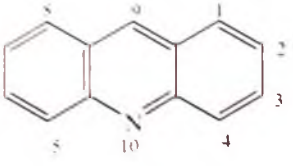
Pteriđin-2-yl
(và các đồng phân)



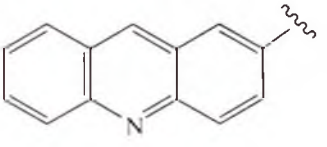
Carbazole



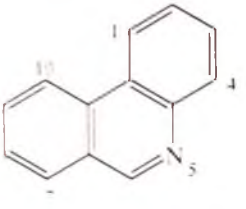
Carbazol-2-yl
(và các đồng phân)



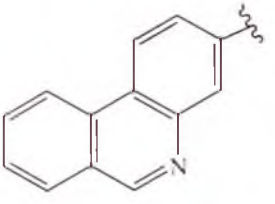
Acriđin
(đánh số không
theo hệ thống)



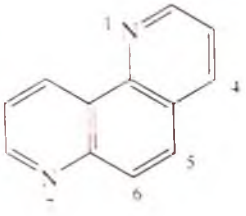
Acriđin-2-yl
(và các đồng phân)



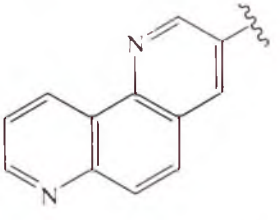
Phenantriđin



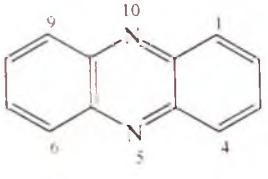
Phenantriđin-3-yl
(và các đồng phân)



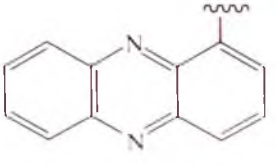
1,7-Phenantrolin



1,7-Phenantrolin-3-yl
(và các đồng phân)

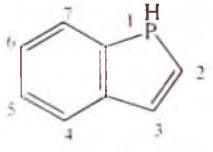


Phenazin

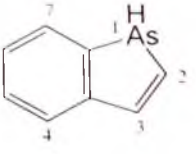


Phenazin-1-yl
(và các đồng phân)

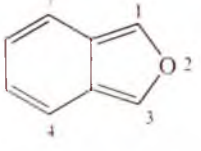
1.3.1.2 Một số dị vòng đa chỉ chứa hoặc chứa thêm dị tử khác nitrogen



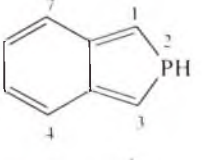
Phosphinđole



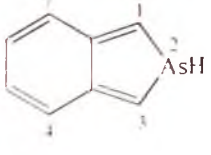
Arsinđole



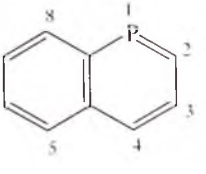
Isobenzofuran



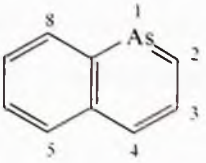
Isophosphinđole



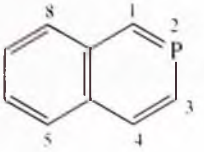
Isoarsinđole



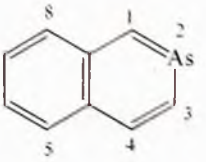
Phosphinolin



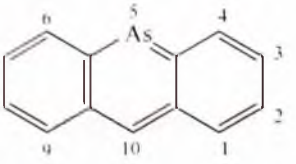
Arsinolin



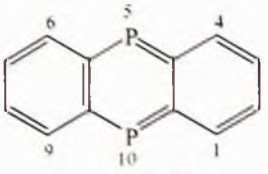
Isophosphinolin



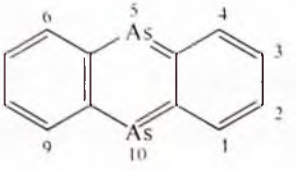
Isoarsinolin



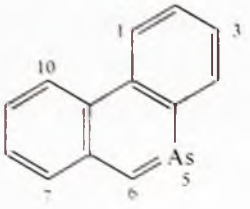
Acridarsin



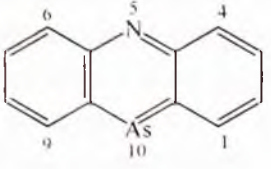
Phosphantren



Arsantren

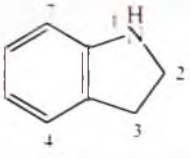


Arsantridin

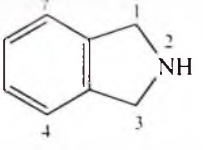


Phenarsazin

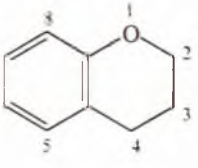
1.3.1.3 Một số dị vòng đa không thơm hoặc không hoàn toàn thơm



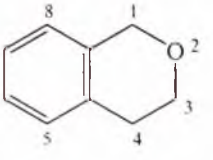
Inđolin



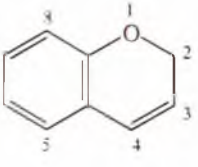
Isoinđolin



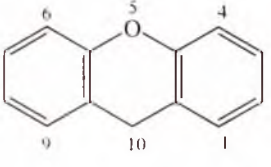
Croman



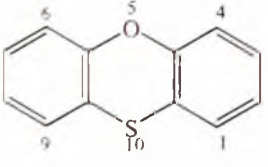
Isocroman



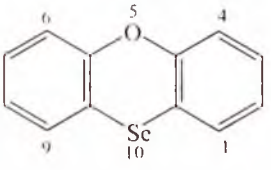
2*H*-Cromen



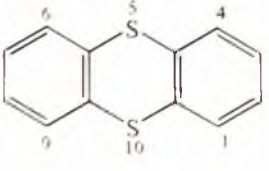
Xanten
(Đánh số ngoại lệ)



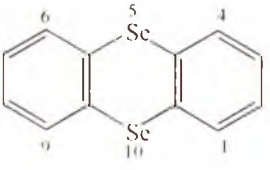
Phenoxathiin



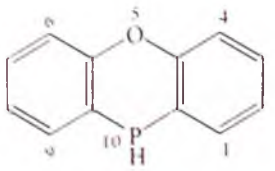
Phenoxaselenin



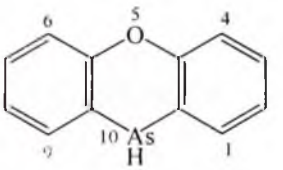
Thiantren



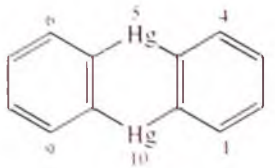
Selenantren



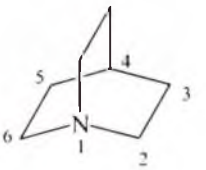
Phenoxaphosphin



Phenoxarsin



Phenomercurin



Quinuclidin

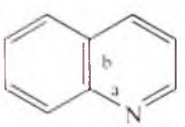
1.3.2 Danh pháp dung hợp

1.3.2.1 Các bộ phận cấu thành tên dung hợp

Ngoài các tên thông thường, đối với các hệ đa vòng dung hợp *ortho* (hai vòng có hai nguyên tử chung kề nhau) người ta gọi tên theo *danh pháp dung hợp*. Tên dung hợp (hay là tên ngưng tụ) gồm có hai bộ phận chính là *phần dung hợp* và *phần cơ sở* được phân cách nhau bằng các locant về vị trí dung hợp được đặt trong dấu móc vuông:

Phần dung hợp [locant] Phần cơ sở

Thí dụ:



Tên thông thường: Quinolin

Tên dung hợp: Benzo[*b*]piriđin

Phần dung hợp Locant Phần cơ sở

1.3.2.2 Phần dung hợp

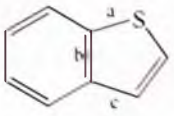
Đó là một tiền tố nói lên vòng dung hợp, tiền tố này được tạo nên từ tên vòng dung hợp tương ứng, thường tận cùng bằng "o" song đôi khi được tận cùng bằng "a". Thí dụ :

Benzo	(từ benzen)	Furo	(từ furan)
Naphto	(từ naphtalen)	Thieno	(từ thiophen)
Antra	(từ antraxen)	Piriđo	(từ piriđin)
Phenantro	(từ phenantren)	Quino	(từ quinolin)
Perilo	(từ perilen)	Imiđazo	(từ imidazole)
Fluoreno	(từ fluoren)	Pirimiđo	(từ pirimiđin)

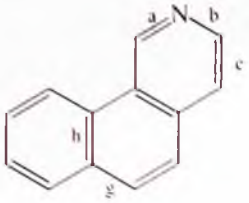
1.3.2.3 Phần cơ sở

Đó là tên nguyên vẹn của dị vòng được coi là vòng chính dựa theo các tiêu chuẩn với mức độ ưu tiên giảm dần từ trên xuống dưới như sẽ nêu dưới đây. Dị vòng này có thể là đơn vòng (như piriđin, furan, ...) hoặc là đa vòng (như quinolin, benzothiazole, ...). Các liên kết trong vòng của phần cơ sở được ghi theo trình tự chữ cái: *a* (liên kết 1,2), *b* (2,3), *c* (3,4), ... trong khi các liên kết trong vòng của phần dung hợp vẫn được chỉ ra bằng chữ số Á Rập.

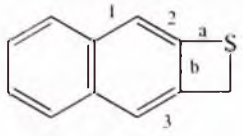
a) Khi có mặt đồng thời dị vòng và vòng toàn cacbon, dị vòng được ưu tiên chọn lựa. Thí dụ:



Benzo[*b*]thiophen
Không: Thienobenzen

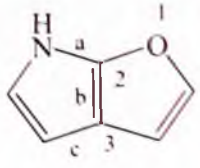


Benzo[*h*]isoquinolin
Không: Pirido[3,4-*a*]naphtalen

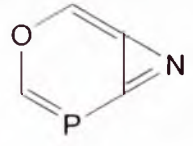


Naphto[2,3-*b*]thiete

b) Khi phần cơ sở và phần dung hợp đều là dị vòng thì dị vòng chứa nitrogen được ưu tiên hơn các dị vòng khác. Thí dụ :

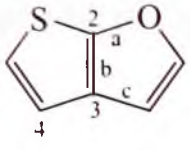


Furo[2,3-*b*]pirole

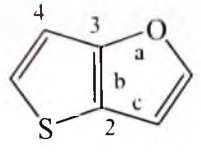


1,3-Oxaphosphinino[4,5-*b*]azirin

c) Khi không có mặt nitrogen trong vòng, phần cơ sở là dị vòng có dị tử ở mức độ ưu tiên cao hơn nêu trong bảng 1-1. Thí dụ:

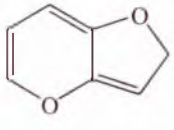


Thieno[2,3-*b*]furan

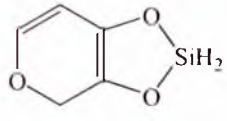


Thieno[3,2-*b*]furan

d) Phần cơ sở là dị vòng riêng biệt có kích thước vòng lớn hơn. Thí dụ:

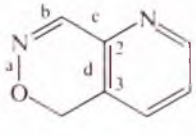


2*H*-Furo[3,2-*b*]piran

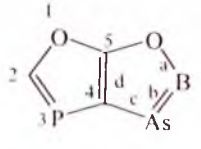


4*H*-[1,3,2]Đioxasilolo[4,5-*c*]piran

e) Phần cơ sở là dị vòng riêng biệt chứa nhiều dị tử hơn, bất kể là dị tử gì. Thí dụ:

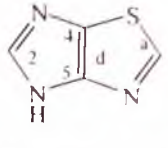


5*H*-Pirido[2,3-*d*]-*o*-oxazin

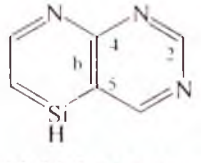


[1,3]Oxaphospholo[4,5-*d*][1,3,2]oxarsaborole

f) Khi số lượng dị tử ở hai vòng riêng biệt đều bằng nhau, phần cơ sở là dị vòng chứa nhiều loại dị tử hơn. Thí dụ:

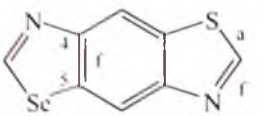


4*H*-Imidazo[4,5-*d*]thiazole

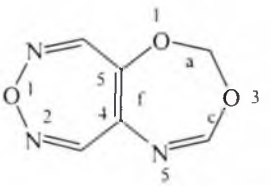


Pirimido[4,5-*b*][1,4]azasilin

g) Khi số lượng các dị tử bằng nhau và số lượng của mỗi loại dị tử cũng bằng nhau, cần căn cứ vào thứ tự ưu tiên nêu trong bảng 1-1. Trong trường hợp cần thiết, có thể phải so sánh số lượng các dị tử có mức độ ưu tiên cao hơn. Thí dụ:

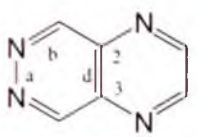


Selenazolo[5,4-*f*]benzothiazole

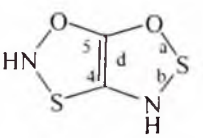


[1,2,7]Oxađiazepino[4,5-*f*][1,3,5]đioxazepin

h) Khi hai hợp phần có vòng với cùng số cạnh, cùng số lượng dị tử và cùng loại dị tử ... tức là các tiêu chuẩn trên đều không áp dụng được, thì chọn làm cơ sở hợp phần nào có locant nhỏ hơn về dị tử khi chưa dung hợp. Thí dụ:



Pirazino[2,3-*d*]piridazin



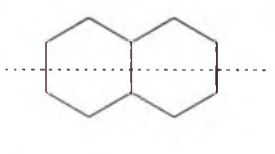
3*H*,5*H*-[1,3,2]Oxathiazolo[4,5-*d*][1,2,3]oxathiazole

1.3.2.4 Cách đánh số toàn bộ hệ thống dị tử dung hợp

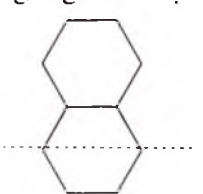
a) Nguyên tắc chung áp dụng cho hệ dị vòng và hệ cacboxiclic dung hợp

Để đánh số dị vòng, cũng như hệ cacboxiclic dung hợp, cần đặt công thức theo quy định như sau:

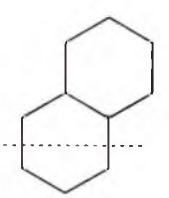
• Có số vòng tối đa nằm trên trục ngang. Thí dụ:



Hướng đúng

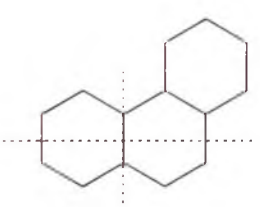


Hướng không đúng

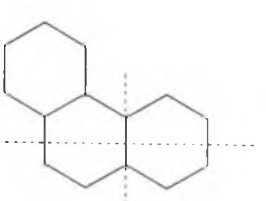


Hướng không đúng

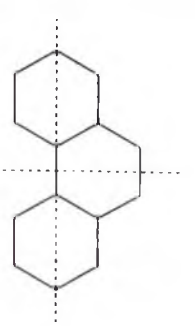
• Có số vòng tối đa nằm ở phía trên trục ngang và ở bên phải so với trục đối xứng. Thí dụ :



Hướng đúng



Hướng không đúng

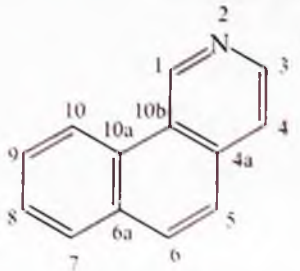


Hướng không đúng

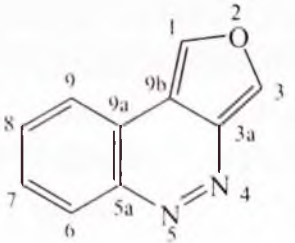
Sau khi đã đặt đúng công thức, đánh số các nguyên tử như sau:

• Bắt đầu từ nguyên tử kề bên nguyên tử tham gia dung hợp mà ở phía trên và bên phải, đi theo chiều kim đồng hồ, tạm bỏ qua các nguyên tử dung hợp.

• Các nguyên tử dung hợp được đánh số bằng số như nguyên tử kề trước nó, song có thêm các chỉ số phụ bằng chữ *a*, *b*, *c*... Thí dụ:



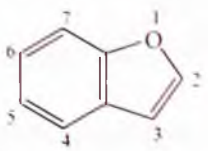
Benzo[*h*]isoquinolin



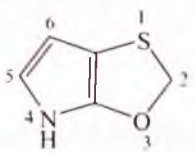
Furo[3,4-*c*]cinolin

b) *Các nguyên tắc bổ sung cho cách đánh số hệ dị vòng dung hợp*

• Các dị nguyên tử có locant càng nhỏ càng tốt (sau khi đã đáp ứng các nguyên tắc nêu ở mục 1.3.2.3). Thí dụ :

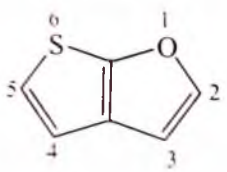


Benzo[*b*]furan



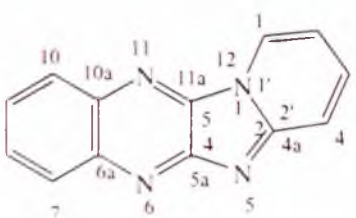
4*H*-[1,3]Oxathiolo[5,4-*b*]pirole

• Locant nhỏ được dành cho dị nguyên tử có mức độ ưu tiên cao hơn theo bảng 1-1. Thí dụ:



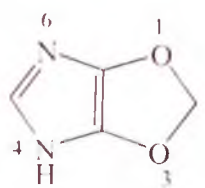
Thieno[2,3-*b*]furan

• Trong khi các nguyên tử cacbon chung cho hai hoặc ba vòng được đánh số theo nguyên tắc 1.3.2.4a (tức là bằng chính số của nguyên tử kề bên trước đó, chỉ cần thêm các chữ cái như *a*, *b*,....) thì các dị nguyên tử chung cho hai vòng lại được đánh số liên tục như bình thường. Thí dụ :



Pirido[1',2':1,2]imidazo[4,5-*b*]quinoxalin

• Nguyên tử được hiđrogen hóa (mang kí hiệu *H* nghiêng) cần được đánh số càng nhỏ càng tốt. Thí dụ:



4*H*-1,3-Đioxolo[4,5-*d*]imidazole

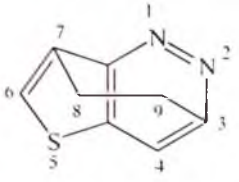
1.3.2.5 Tên của hệ dung hợp có cầu nối

Các hệ vòng dung hợp có cầu nối được gọi tên bằng cách tổ hợp tên của cầu nối ở dạng tiền tố *o* với tên của hệ vòng nền. Có hai loại cầu nối:

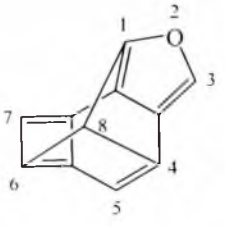
a) *Các cầu nối không chứa dị tử.* Thí dụ:

$-CH_2-CH_2-$	Etano	$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$	Butano
$-CH=CH-$	Eteno	$-CH_2-CH=CH-CH_2-$	But[2]eno
$-CH<$	Meteno	$>C<$	Metyno

Các cầu nối này ghép vào hệ dị vòng dung hợp sẽ hình thành hệ dị vòng mới. Thí dụ:



3,7-Etanothieno[3,2-*c*]piridazin

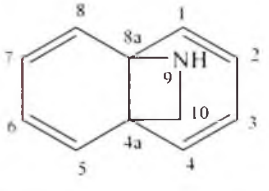


1,4,6-Metenoxiclobut[*e*]isobenzofuran

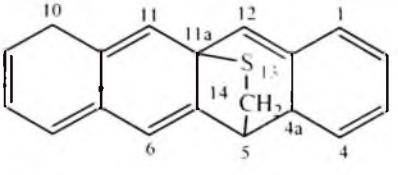
b) *Các cầu nối chứa dị tử.* Thí dụ:

$-NH-$	imino	$-O-CH_2-$	epoximetano
$-O-$	epoxi	$-O-NH-$	epoxiimino
$-S-$	epithio	$-O-S-$	epoxithio
$-N=$	nitrilo	$-O-N=$	epoxinitrilo
$-NH-NH-$	biimino	$-S-O-NH-$	epoxithioimino
$-N=N-$	azo	$-NH-CH_2-CH_2-$	iminoetano
$-O-O-$	epiđioxi	$-N=N-NH-$	azimino
$-S-S-$	epiđithio	$-C_4H_2O-$	furano

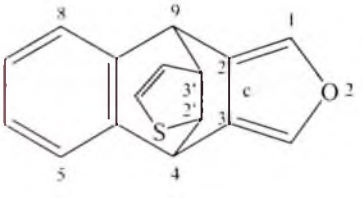
Các cầu nối này có thể ghép vào hệ hiđrocacbon dung hợp hoặc hệ dị vòng dung hợp. Thí dụ:



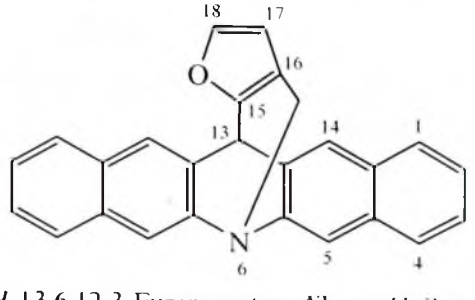
8a,4a-(Iminometano)naphtalen



4a,5-Đihiđro-11a,5-(epithiometano)-10*H*-tetraxen



4,9-Đihiđro-4,9-[2',3']thiophenonaphto[2,3-*c*]furan



13*H*-13,6-[2,3-Furanometanodibenzo[*b,i*]acridin

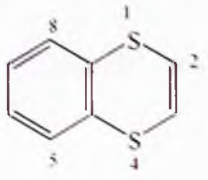
1.3.3 Danh pháp trao đổi

Tương tự như các hệ vòng đơn, tên trao đổi của dị vòng đa được hình thành bằng cách tổ hợp tiền tố *a* (hoặc tiền tố *onia* đối với dị tử mang điện tích dương) với tên của hiđrocacbon đa vòng tương ứng mà vẫn giữ nguyên cách đánh số của hiđrocacbon đó.

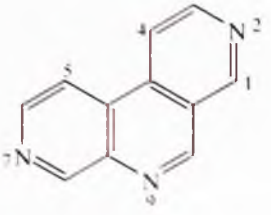
1.3.3.1 Dị vòng dung hợp

Locant + Tiền tố *a* (hoặc *onia*) + Tên của hiđrocacbon dung hợp

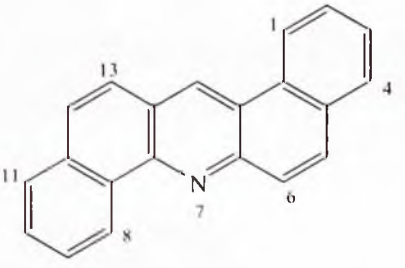
Thí dụ :



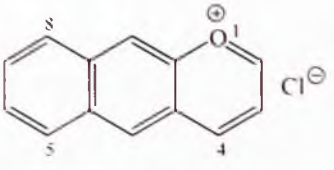
1,4-Đithianaphtalen



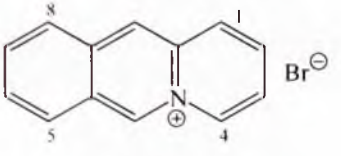
2,7,9-Triazaphenantren



7-Azadibenzo[*a,h*]antraxen

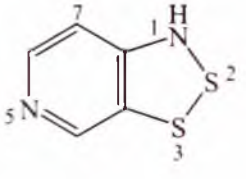


1-Oxoniaantraxen clorua

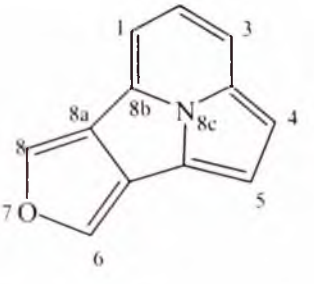


4a-Azoniaantraxen bromua

Nếu hệ dị vòng chứa ≥ 2 loại dị tử khác nhau thì nêu các tiền tố *a* (hoặc *onia*) theo trình tự giảm dần độ ưu tiên theo quy định ở bảng 1-1. Thí dụ:

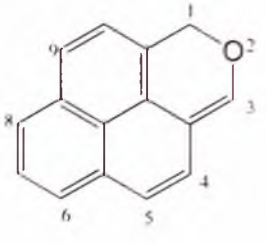


2,3-Đithia-1,5-diazaindan

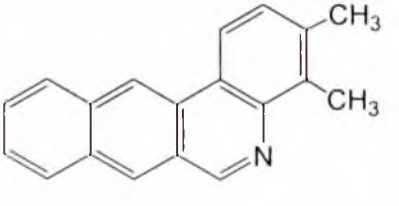


7-Oxa-8c-azadixiclopent[*a,cd*]inden

Vì là tiền tố không thể tách rời, nên trong danh pháp trao đổi *tiền tố a* (hoặc *onia*) luôn luôn đi liền với tên của hiđrocacbon tương ứng và đi sau tiền tố *hiđro* hoặc kí hiệu *H* cũng như tiền tố nhóm thế. Thí dụ:



1*H*-2-Oxapiren

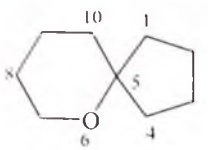


3,4-Đimetyl-5-azabenz[*a*]antraxen

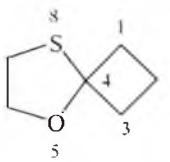
1.3.3.2 Dị vòng hệ spiro

Locant + Tiền tố *a* (hoặc *onia*) + Spiro (hoặc đispiro) + [Các chỉ số về số nguyên tử C khi chưa trao đổi] (ghi từ số nhỏ đến số lớn) + Tên của hiđrocacbon mạch hở tương ứng

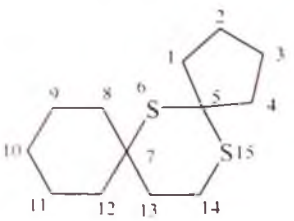
Thí dụ :



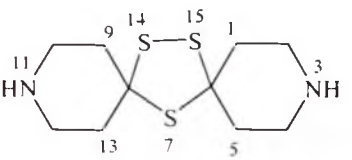
6-Oxaspiro[4.5]decan



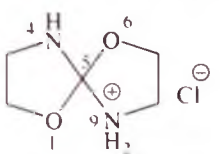
5-Oxa-8-thiaspiro[3.4]octan



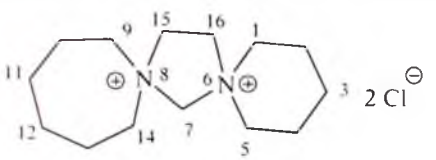
6,15-Đithiađispiro[4.1.5.3]pentadecan



7,14,15-Trithia-3,11-điazađispiro[5.1.5.2]pentađecan



1,6-Đioxa-4-aza-9-azoniaspiro[4.4]nonan clorua

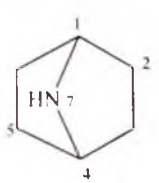


6,8-Điazoniađispiro[5.1.6.2]hexađecan diclorua

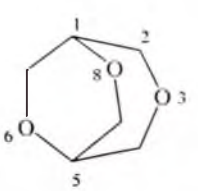
1.3.3.3 Dị vòng hệ bixiclo

Locant + Tiền tố *a* (hoặc *onia*) + Bixiclo (trixiclo,...) + [Số nguyên tử của các cầu nối] (ghi từ số lớn đến số nhỏ) + Tên của hiđrocacbon mạch hở tương ứng

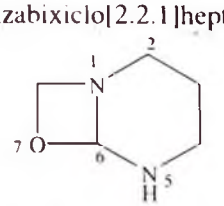
Thí dụ :



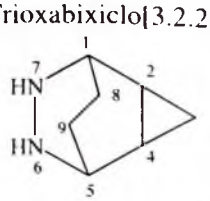
7-Azabixiclo[2.2.1]heptan



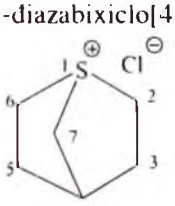
3,6,8-Trioxabixiclo[3.2.2]nonan



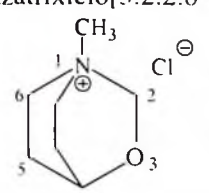
7-Oxa-1,5-điazabixiclo[4.2.0]octan



6,7-Điazatrixiclo[3.2.2.0^{2,4}]nonan



1-Thioniabixiclo[2.2.1]heptan clorua

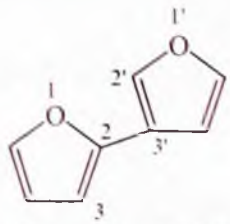


1-Metyl-3-oxa-1-azoniabixiclo[2.2.2]octan clorua

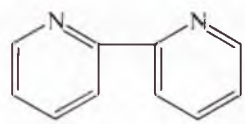
1.3.4 Danh pháp các tập hợp của hai hay nhiều dị vòng tương tự nhau nối trực tiếp nhau

Tập hợp gồm hai hay nhiều dị vòng giống nhau hoặc tương tự nhau nối với nhau bằng liên kết đơn (hoặc liên kết đôi) được gọi tên theo cách tương tự đối với hệ vòng cacboxiclic. Cụ thể là người ta đặt các tiền tố về độ bội thích hợp, như *bi-* (hai), *ter-* (ba), *quater-* (bốn),.. ngay trước tên của dị vòng cùng với các locant về vị trí các liên kết giữa các dị vòng. Riêng với các hệ gồm chỉ hai dị vòng, có thể thay tên của dị vòng bằng tên nhóm hoá trị một tương ứng.

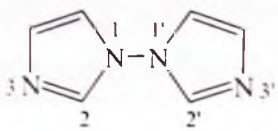
Trong hệ tập hợp hai hay nhiều dị vòng, cách đánh số vẫn được giữ nguyên như ở dị vòng riêng rẽ, chỉ cần bổ sung thêm các dấu "một phết", "hai phết",... cho các dị vòng thứ hai, thứ ba,.... Thí dụ :



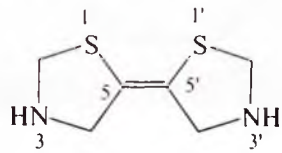
2,3'-Bifuran hoặc 2,3'-Bifuryl



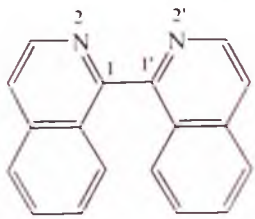
2,2'-Bipiridin hoặc 2,2'-Bipiridyl



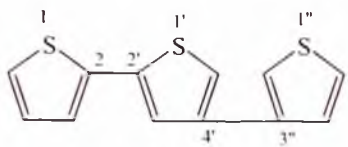
1,1'-Biimidazole hoặc 1,1'-Biimidazolyl



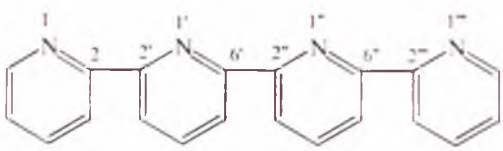
5,5'-Bithiazolidinyliden



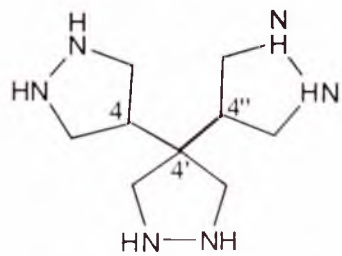
1,1'-Biisoquinolin hoặc 1,1'-Biisoquinolyl



2,2':4',3"-Terthiophen



2,2':6',2":6",2"'-Quaterpiridin



4,4':4',4"-Terpirazolidin

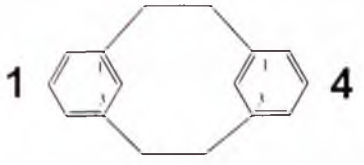
1.3.5 Danh pháp "phan"

Danh pháp "phan" được áp dụng không những cho các hợp chất cacboxiclic mà còn cả cho các hợp chất dị vòng.

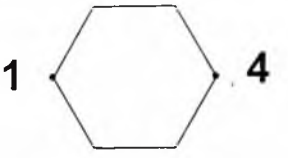
Theo danh pháp này, các hợp chất đa vòng phức tạp, trong đó các *bộ phận thứ cấp* (subsunits) mạch vòng và mạch hở, nối với nhau tạo thành hệ *siêu vòng* (superring system) được gọi là các *xiclophan*. Chẳng hạn xiclohexaphan, xiclooctaphan,...

Bộ phận thứ cấp mạch vòng trong xiclophan được gọi là *siêu nguyên tử* (superatoms) và được đánh số (từ số 1) bằng số Ả Rập in to đậm. Nếu siêu nguyên tử là vòng thơm cacboxiclic, chúng có tên chung là arena (thí dụ benzena, antraxena,...). Nếu là dị vòng thơm thì có tên chung là *hetarena* (thí dụ piriđina, furana,...).

Thí dụ một xiclophan chứa 2 siêu nguyên tử đều là vòng benzen:

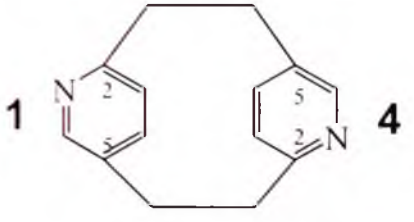


được viết gọn thành

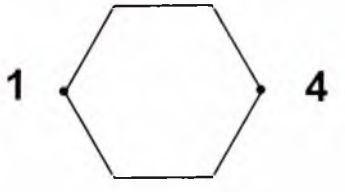


Hợp chất này có tên là 1,4(1,3)-đibenzenahexaphan, vì các siêu nguyên tử **1** và **4** liên kết với các bộ phận thứ cấp mạch hở tại các vị trí 1 và 3 của mỗi vòng benzen, tạo nên một siêu vòng có dạng sáu cạnh. Đó là một xiclophan cacboxiclic.

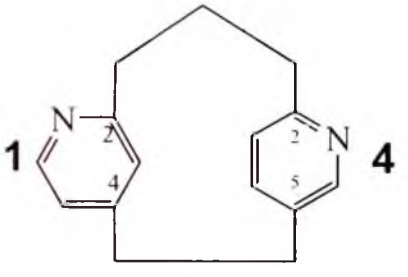
Nếu thay siêu nguyên tử arena bằng hetarena, ta sẽ được xiclophan dị vòng. Thí dụ:



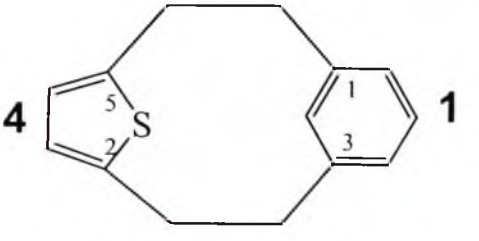
được viết gọn thành



1(2,5),4(5,2)- Đipiriđinaxiclohexaphan

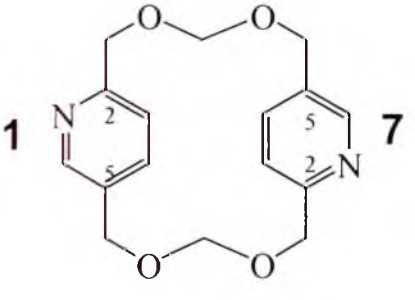


1(2,4),4(5,2)- Đipiriđinaxicloheptaphan

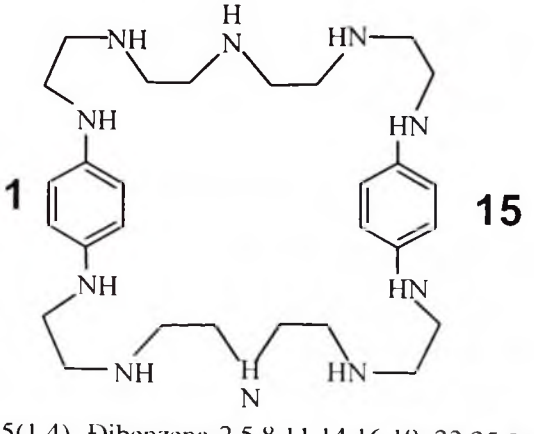


1(1,3)-Benzena-4(2,5)-thiophenahexaphan

Nếu thay một số nguyên tử cacbon trong bộ phận thứ cấp mạch hở bằng dị tử, ta có thể kết hợp danh pháp trao đổi với danh pháp "phan". Thí dụ:

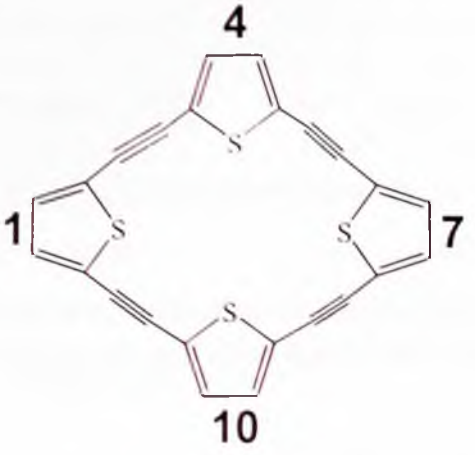


1(2,5),7(5,2)- Đipiriđina-3,5,9,11-tetraoxaxiclododecaphan



1,15(1,4)- Đibenzena-2,5,8,11,14,16,19, 22,25,28-đecaazaxiclooctacosaphan

Khi ở bộ phận thứ cấp mạch hở có chứa liên kết kép thì cần ghi thêm các hậu tố như -en, -in, -đien, -điin,... Thí dụ:



1,4,7,10(2,5)-Tetrathiophenaxiclododecaphan-2,5,8,11-tetrain

1.4 DANH PHÁP CÁC DẪN XUẤT CỦA DỊ VÒNG

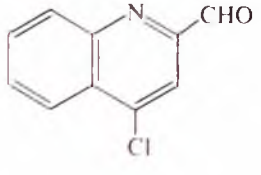
1.4.1 Danh pháp các dẫn xuất cơ bản

Các mục nêu ở trên đề cập chủ yếu đến danh pháp của các hệ dị vòng nền, coi như những hiđrua nền. Để chuyển tên của các hệ dị vòng nền sang tên của các dẫn xuất, cần sử dụng các thao tác thường gặp ở các hợp chất cacboxiclic, như thay thế, kết hợp, cộng, trừ... tương ứng với các danh pháp thay thế, kết hợp, cộng, trừ, v.v...

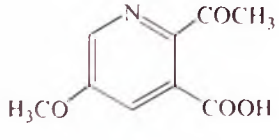
1.4.1.1 Danh pháp thay thế

Ta biết rằng, trong danh pháp thay thế nói chung, người ta phân biệt hai loại nhóm đặc trưng (nhóm chức): một loại chỉ có tên ở dạng tiền tố (nhóm loại A) như –Cl, –Br, $–NO_2$, –OR,.. và một loại có thể có tên ở dạng tiền tố hoặc hậu tố (nhóm loại B) như –COOH, –COOR, –CH=O, –OH, $–NH_2$,...

Khi gọi tên dẫn xuất của dị vòng, cần xác định nhóm thế thuộc loại A hay loại B; nếu là loại B thì thường đó là nhóm chính để gọi tên dưới dạng hậu tố. Nếu có mặt đồng thời vài nhóm loại B thì chọn nhóm chính trong đó (căn cứ vào độ ưu tiên theo quy định của IUPAC) để gọi tên ở dạng hậu tố, còn tất cả các nhóm còn lại đều được gọi tên ở dạng tiền tố theo trình tự bảng chữ cái. Thí dụ:

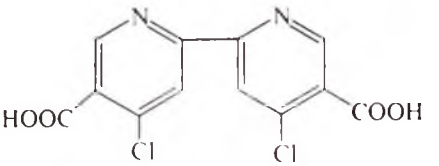


Nhóm loại A: –Cl, tiền tố cloro- .
Nhóm loại B đồng thời là nhóm chính: –CH=O, hậu tố -cacbanđehit.
Tên thay thế: 4-cloroquinolin-2-cacbanđehit.



Nhóm loại A: $–OCH_3$, tiền tố metoxi- .
Nhóm loại B, đồng thời là nhóm chính : –COOH hậu tố -cacboxylic.
Nhóm loại B, không là nhóm chính : $–COCH_3$ tiền tố axetyl-.
Tên thay thế : Axit 2-axetyl-5-metoxipiridin-3-cacboxylic.

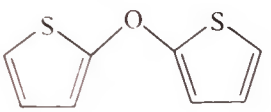
Đáng chú ý là cách đánh số ở hệ thống dị vòng nền vẫn giữ nguyên như khi chưa có nhóm thế. Thí dụ:



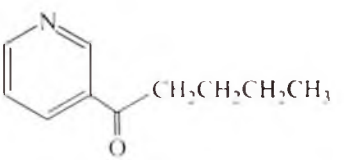
Axit 4,4'-dicloro-2,2'-bipiridin-5,5'-dicacboxylic

1.4.1.2 Danh pháp loại chức

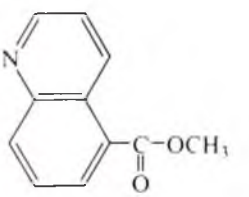
Tương tự như các hợp chất axiclic và cacboxiclic, tên loại chức (hay là tên gốc-chức) của các hợp chất dị vòng được hình thành bằng thao tác cộng tên của gốc (hay nhóm) với tên của chức hữu cơ. Thí dụ:



Đi-2-thienyl ete



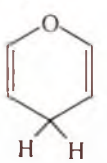
Butyl 3-piridyl xeton



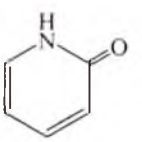
Metyl quinolin-5-cacboxylat

1.4.1.3 Danh pháp cộng

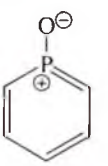
Cũng bằng thao tác cộng, nguyên tử hoặc nhóm đem cộng vào dị vòng được nêu lên dưới dạng tiền tố (thí dụ: hiđro-, đihiđro-...) hoặc dưới dạng một từ độc lập. Thí dụ:



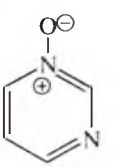
4*H*-Piran



2(1*H*)-Piridon



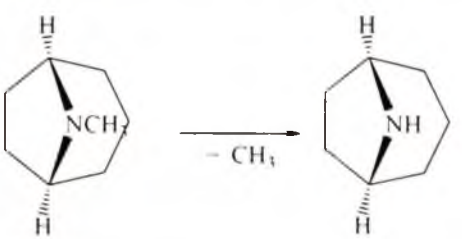
Phosphinin 1-oxit



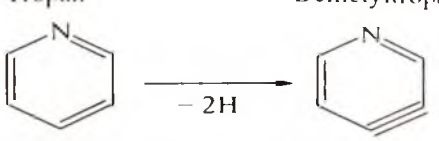
Pirimidin 1-oxit

1.4.1.4 Danh pháp trừ

Khi các nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử bị loại ra khỏi hợp chất dị vòng, người ta có thể phản ánh điều đó bằng cách dùng một tiền tố hoặc một hậu tố. Thí dụ:



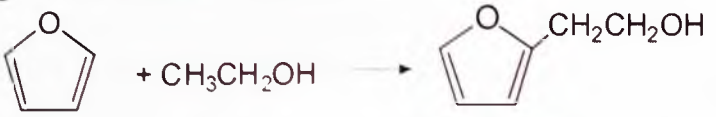
Tropan — Đemetyltropan



Piridin — 3,4-Đidehiđropiridin (hay piridyn)

1.4.1.5 Danh pháp kết hợp

Đối với các hợp chất hữu cơ chứa đồng thời bộ phận mạch hở có nhóm chức chính và một dị vòng, người ta có thể dùng thao tác kết hợp tên của bộ phận mạch hở đó với tên của dị vòng, mặc dù để tạo nên mỗi hợp chất cần gọi tên ta phải bớt đi một số nguyên tử hiđrogen ở chỗ nối giữa hai bộ phận. Thí dụ :



Furan Etanol Furan-2-etanol

Tên thay thế: 2-(2-Furyl)etanol

Axit piridin-2-axetic

Tên thay thế : Axit 2-(2-piridyl)etanoic

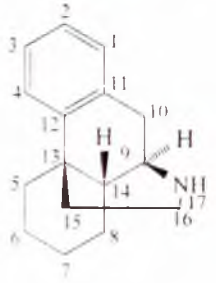
1.4.2 Danh pháp một số dẫn xuất phức tạp trong thiên nhiên

Có nhiều hợp chất thiên nhiên chứa dị vòng (chẳng hạn các ankaloit, cacbohiđrat,...). Cấu trúc của chúng nói chung là phức tạp và thường có nhiều trung tâm bất đối. Việc gọi tên của các hợp chất đó theo danh pháp hệ thống là điều khó khăn và có khi không thể thực hiện được.

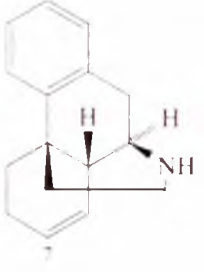
Để gọi tên các hợp chất phức tạp đó một cách tương đối đơn giản, người ta đặt tên cho một số cấu trúc nền, trên cơ sở đó sử dụng các tiền tố và hậu tố về biến đổi cấu trúc để gọi tên các hợp chất.

1.4.2.1 Tiền tố và hậu tố nói lên sự thêm hoặc bớt hiđrogen

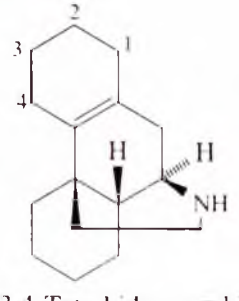
Đó là các hậu tố như *-en* (bớt 2 hiđrogen), *-in* (bớt 4 hiđrogen)... và các tiền tố như *hiđro-* (thêm hiđrogen), *đehiđro-* (bớt hiđrogen)...Thí dụ:



Morphinan



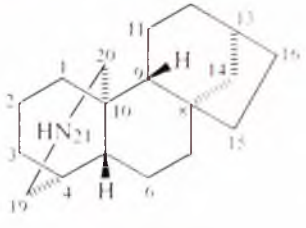
Morphin-7-en



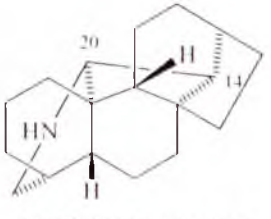
1,2,3,4-Tetrahidromorphinan

1.4.2.2 Tiền tố nói lên sự tạo thêm vòng hoặc sự mở vòng

Sự tạo thêm vòng được biểu thị bằng *xiclo-* như bình thường, có ghi thêm locant về 2 vị trí tạo vòng mới. Thí dụ:

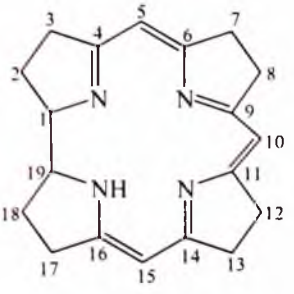


Veatchan

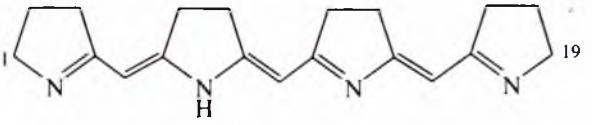


14,20-Xicloveatchan

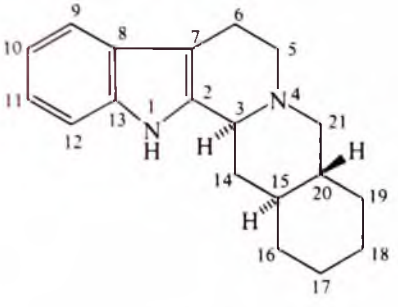
Sự mở vòng so với cấu trúc nền được biểu thị bằng tiền tố *seco-* cũng kèm theo locant để chỉ vị trí có liên kết bị đứt ra. Thí dụ:



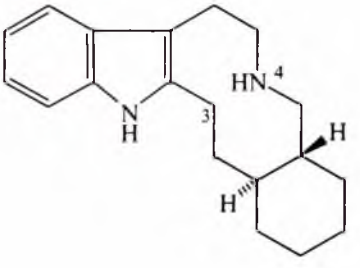
Corin



1,19-Secocorin



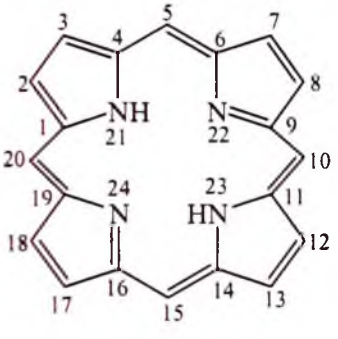
Yohimban



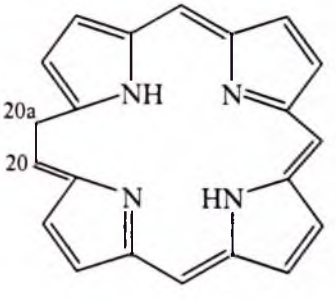
3,4-Secoyohimban

1.4.2.3 Tiền tố nói lên sự thêm bớt nhóm metylen hoặc sự chuyển chỗ liên kết

Sự đưa thêm một nhóm $-CH_2-$ vào để mở rộng vòng được biểu thị bằng tiền tố *homo* có kèm theo locant của nhóm đó (lấy nguyên tử liền kề trước nó, ghi thêm chỉ số *a*). Thí dụ:

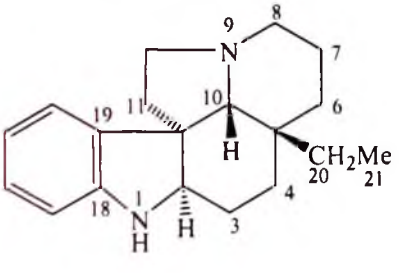


Porphyrin (porphin)

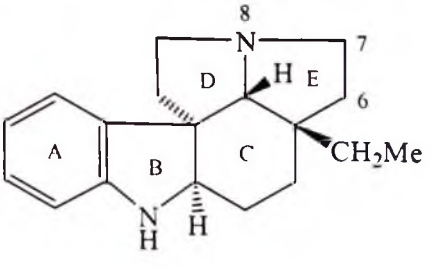


20a-Homoporphyrin

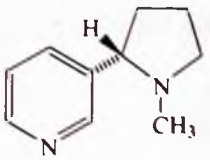
Sự loại bớt một nhóm $-CH_2-$ của vòng hay của nhóm $-CH_3$ đều được biểu thị bằng tiền tố *nor*. Trong trường hợp thứ nhất cần ghi locant cho nhóm $-CH_2-$ bị loại bỏ. Thí dụ:



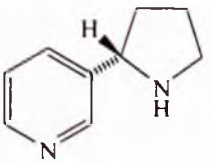
Aspidospermidin



8-Noraspidospermiđin

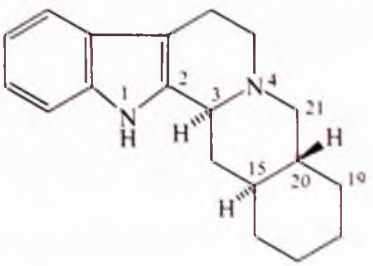


Nicotin

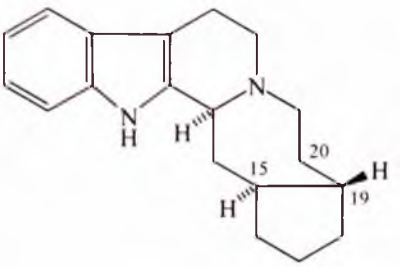


Nornicotin

Nếu có liên kết bị dịch chuyển làm thay đổi kích thước của vòng, người ta dùng tiền tố *abeo* cùng với locant nói lên vị trí dịch chuyển. Thí dụ:



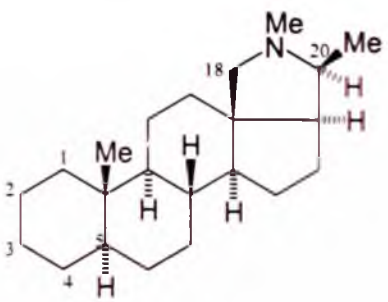
Yohimban



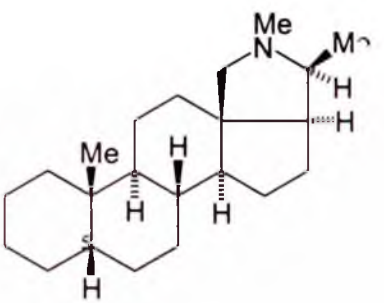
15(20→19*β*H)*abeo*-Yohimban

1.4.2.4 Tiền tố về sự biến đổi cấu hình lập thể

Trong công thức lập thể của các hệ dị vòng đa phức tạp cũng như trong công thức của các steroit, các nét đậm hoặc đậm dần biểu thị liên kết hướng lên phía trên (gần với người quan sát) và được ghi kí hiệu β, trái lại các nét gián đoạn biểu thị liên kết hướng xuống phía dưới (ra xa người quan sát) kí hiệu bằng α. Các chữ β hay α được ghi liền ngay sau locant về vị trí có liên kết được xem xét. Thí dụ:

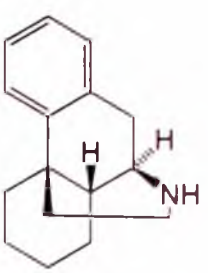


5α-Conanin

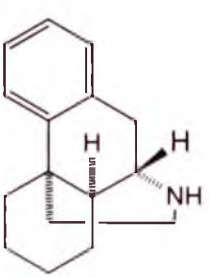


5β-Conanin

Khi chuyển từ một hệ dị vòng đã có sẵn cấu hình lập thể nhất định sang một đồng phân lập thể mà cấu hình của tất cả các nguyên tử cacbon bất đối đều đảo ngược, ta dùng tiền tố *ent-* nếu không muốn dùng kí hiệu cấu hình cho từng trung tâm lập thể riêng rẽ. Thí dụ:

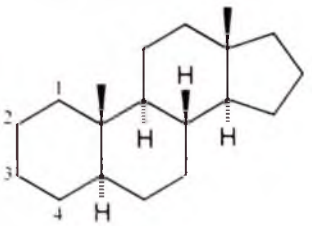


Morphinan

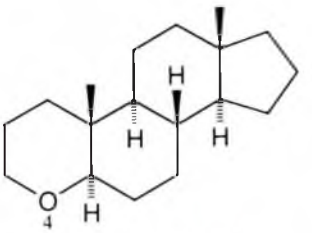


ent-Morphinan

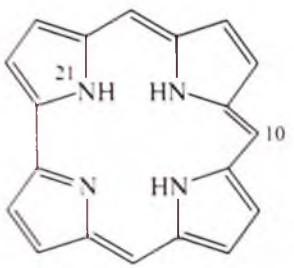
1.4.2.5 Tiền tố *a* về sự chuyển đổi hệ cacboxiclic sang hệ dị vòng hoặc từ hệ dị vòng này sang hệ dị vòng khác. Thí dụ:



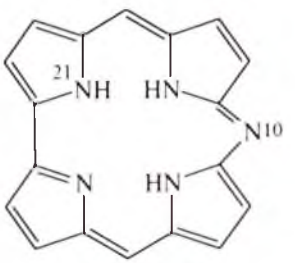
5α-Androstan



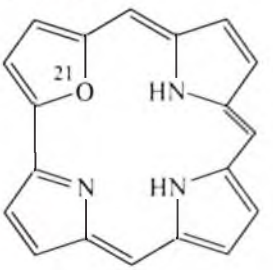
4-Oxa-5α-androstan



Corole



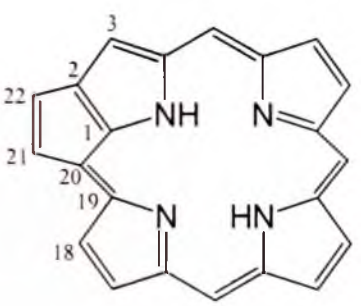
10-Azacorole



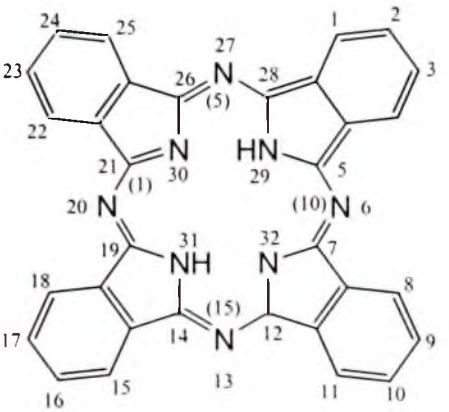
21-Oxacorole

1.4.2.6 Tiền tố o về sự gắn thêm vòng dung hợp

Nếu gắn thêm một vòng tương đối đơn giản vào hệ dị vòng phức tạp ta dùng tiền tố *o* như đã nêu trong danh pháp dung hợp ở trên (xem 1-3-2). Thí dụ:



Xiclopenta[*a*,*t*]porphirin
(Tetradehidrophorbin)



Tetrabenzo[*b*,*g*,*l*,*q*][5,10,15,20]tetraazaporphirin
(Phtaloxianin)

2 CẤU TRÚC DỊ VÒNG

2.1 CẤU TRÚC CỦA DỊ VÒNG THƠM SÁU CẠNH CHỨA MỘT DỊ TỬ

2.1.1 Cấu trúc của piriđin 38
2.1.2 Cấu trúc của quinolin và isoquinolin 40
2.1.3 Cấu trúc của ion piriđini và các ion tương tự 41
2.1.4 Cấu trúc của piriđin N-oxit 42

2.2 CẤU TRÚC CỦA DỊ VÒNG THƠM SÁU CẠNH CHỨA NHIỀU DỊ TỬ

2.2.1 Cấu trúc của điazin 44
2.2.1.1 Pirimiđin 44
2.2.1.2 Pirazin 45
2.2.1.3 Piriđazin 45
2.2.2. Cấu trúc của một số triazin và tetrazin 46
2.2.2.1 1,3,5-Triazin 46
2.2.2.2 1,2,4-Triazin 46
2.2.2.3 1,2,4,5-Tetrazin 47
2.2.3. Cấu trúc của một số poliazanaphatalen 47
2.2.3.1 Quinazolin 47
2.2.3.2 Quinoxalin 47
2.2.3.3 Cinolin 47
2.2.3.4 Pteriđin 48

2.3 CẤU TRÚC CỦA DỊ VÒNG THƠM NĂM CẠNH CHỨA MỘT DỊ TỬ

2.3.1 Cấu trúc của pirole 48
2.3.2 Cấu trúc dẫn xuất benzo của pirole 50
2.3.2.1 Indole 50
2.3.2.2 Cacbazole 51
2.3.3 Cấu trúc của furan 51
2.3.4 Cấu trúc của thiophen, selenophen và telurophen 53

2.4 CẤU TRÚC CỦA DỊ VÒNG THƠM NĂM CẠNH CHỨA NHIỀU DỊ TỬ

2.4.1 Cấu trúc của imiđazole và pirazole 55
2.4.1.1 Imiđazole 55
2.4.1.2 Pirazole 56
2.4.2 Cấu trúc của benzimiđazole và inđazole 56
2.4.2.1 Benzimiđazole 56
2.4.2.2 Inđazole 57
2.4.3 Cấu trúc của triazole và tetrazole 57
2.4.3.1 Triazole 57
2.4.3.2 Tetrazole 58
2.4.4 Cấu trúc của purin 59
2.4.5 Cấu trúc của oxazole, thiazole và các đồng phân iso tương ứng 60
2.4.5.1 Oxazole 60
2.4.5.2 Isoxazole 61
2.4.5.3 Thiazole 61
2.4.5.4 Isothiazole 62

2.4.6 Cấu trúc của oxađiazole và thiađiazole 63
2.4.6.1 1,2,3-Oxađiazole và dẫn xuất sydnon 63
2.4.6.2 1,2,4-Oxađiazole và 1,2,5-oxađiazole 64
2.4.6.3 1,2,3-Thiađiazole 65
2.4.6.4 1,2,5-Thiađiazole và 1,3,4-thiađiazole 66

2.5 TÍNH DƯ THỪA VÀ TÍNH THIẾU HỤT ELECTRON CỦA CÁC DỊ VÒNG

2.5.1 Khái niệm về hệ dị vòng có tính dư thừa hoặc thiếu hụt electron π 67
2.5.2 Các hệ dị vòng có tính dư thừa electron π 67
2.5.3 So sánh tính dư thừa electron của các hệ dị vòng 68
2.5.3.1 Dãy pirole-indole-carbazole 68
2.5.3.2 Dãy pirole-furan-thiophen 69
2.5.3.3 Dãy pirole-imiđazole-pirazole-piriđin 69

2.6 CẤU TRÚC CỦA DỊ VÒNG NO

2.6.1 Cấu trúc của dị vòng no ba cạnh 70
2.6.2 Cấu trúc của dị vòng no bốn và năm cạnh 71
2.6.2.1 Dị vòng no bốn cạnh 72
2.6.2.2 Dị vòng no năm cạnh 72
2.6.3 Cấu trúc của dị vòng no sáu cạnh 73
2.6.3.1 Dị vòng no sáu cạnh chứa một dị tử 73
2.6.3.2 Dị vòng no sáu cạnh chứa hai dị tử 74

Ta biết rằng hợp chất dị vòng là những hợp chất mạch vòng, trong vòng đó ngoài cacbon ra còn có một hay nhiều nguyên tử khác cacbon. Như vậy, cấu trúc của dị vòng có những nét gần gũi với cấu trúc của hệ cacboxiclic cùng loại.

Nội dung chủ yếu của chương này là cấu trúc của các dị vòng thơm năm cạnh và sáu cạnh. Những hệ thơm cacboxiclic tương ứng là benzen, naphatalen, anion xiclopentađienyl.

Ngoài các dị vòng thơm, chương này còn đề cập đến cấu trúc của các dị vòng no tiêu biểu là các dị vòng ba cạnh và sáu cạnh, trong mối liên hệ so sánh với các hiđrocacbon vòng no tương ứng.

2.1 CẤU TRÚC CỦA DỊ VÒNG THƠM SÁU CẠNH CHỨA MỘT DỊ TỬ

2.1.1 Cấu trúc của piriđin

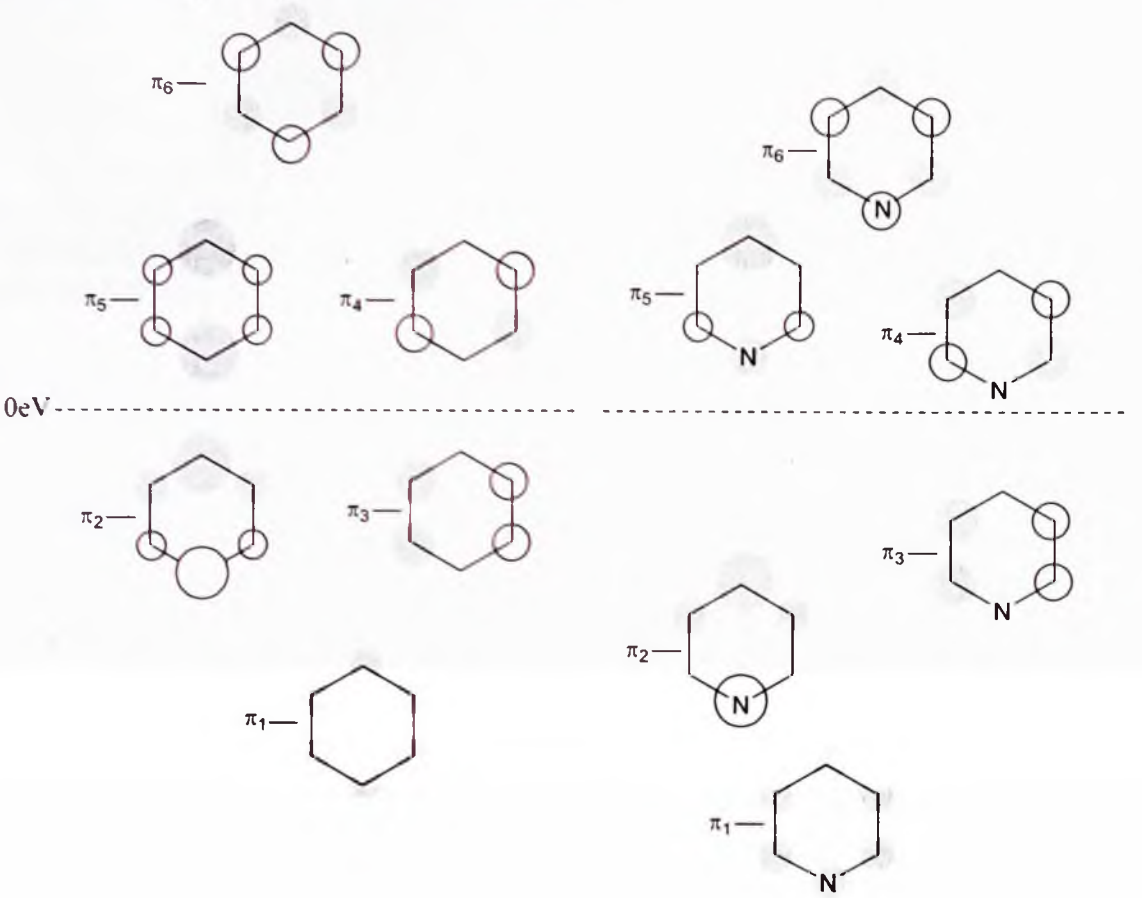
Cấu trúc của piriđin hoàn toàn tương tự cấu trúc của benzen vì chúng đều là những vòng sáu cạnh chứa số tối đa các liên kết đôi không liền kề (MANCUD). Sự thay thế một nhóm =CH– của benzen bằng một nguyên tử =N– dẫn đến những sự khác nhau cơ bản sau đây:

Một là, trong khi vòng benzen là sáu cạnh đều thì vòng piriđin là sáu cạnh không đều mà liên kết cacbon-nitrogen là ngắn nhất.

Hai là, sự thay thế một nguyên tử C_{sp^2} bằng nguyên tử N_{sp^2} dẫn tới sự phân cực phân tử cả về cảm ứng lẫn liên hợp, biểu hiện ở momen lưỡng cực khá lớn của phân tử.

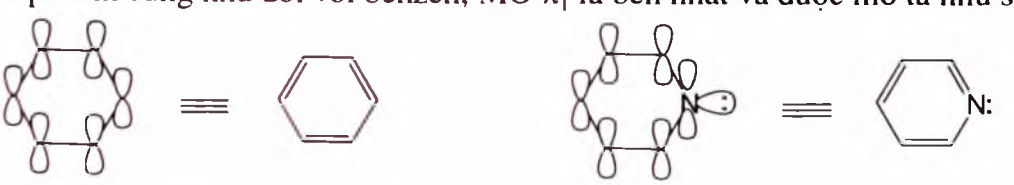
Ba là, sự thay thế một nguyên tử H trên mặt phẳng của phân tử bằng một cặp electron không liên kết cùng trên mặt phẳng đó làm xuất hiện trung tâm bazơ.

Thuyết obitan phân tử (MO) được áp dụng rộng rãi để giải thích cấu trúc của benzen và piriđin cùng các vòng khác. Theo thuyết này, sáu obitan *p* tổ hợp với nhau cho sáu MO không khu trú, mỗi MO chứa tối đa hai electron. Tính toán năng lượng của các obitan này cho phép kết luận rằng có ba MO với mức năng lượng thấp hơn MO *p* biệt lập, còn ba MO còn lại có mức năng lượng cao hơn (xem hình 2-1).



Hình 2-1. Các obitan phân tử π của benzen (a) và piriđin (b).

Đối với piriđin cũng như đối với benzen, MO π_1 là bền nhất và được mô tả như sau:

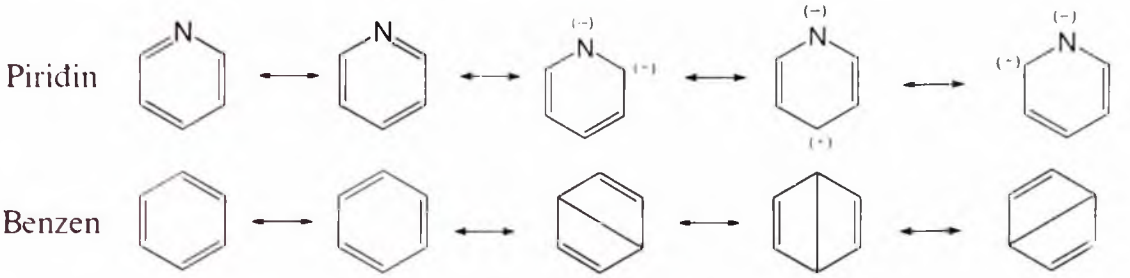


Benzen Piriđin

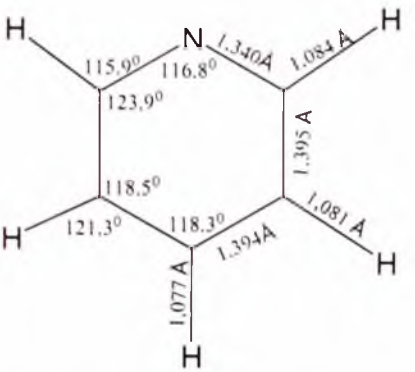
Sự phân bố mật độ electron (thể hiện ở điện tích có hiệu lực) và các chỉ số electron khác được mô tả bằng giản đồ phân tử :

Benzen Piridin

Phù hợp với các tính toán trên, thuyết sơ đồ hoá trị mô tả phân tử piriđin như một tổ hợp của năm cấu tạo tới hạn, tương tự như các cấu tạo tới hạn của benzen:

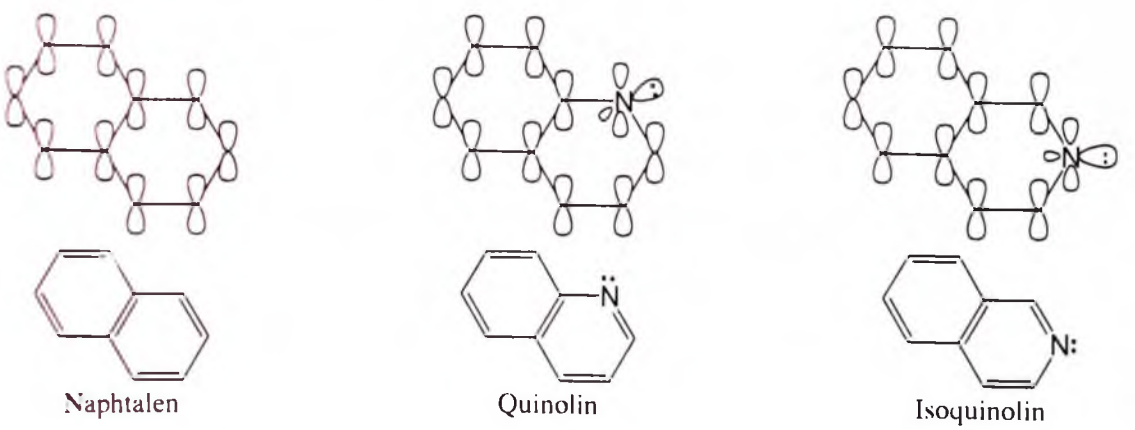


Về cấu trúc hình học, cũng như benzen, piriđin có cấu trúc phẳng. Tuy nhiên, piriđin là vòng sáu cạnh không đều đặn với các góc hóa trị không đều và các độ dài liên kết cũng không đều:

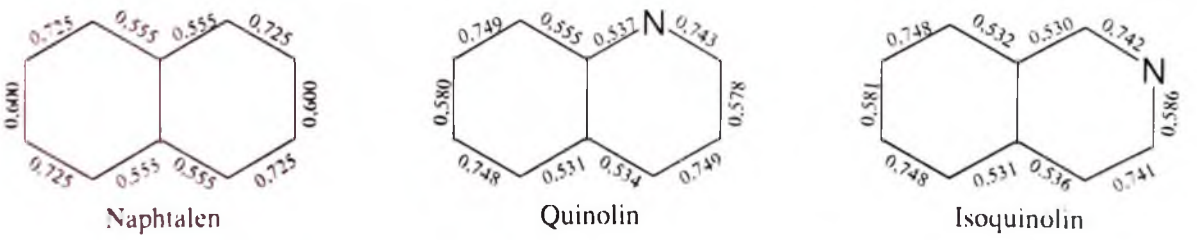


2.1.2 Cấu trúc của quinolin và isoquinolin

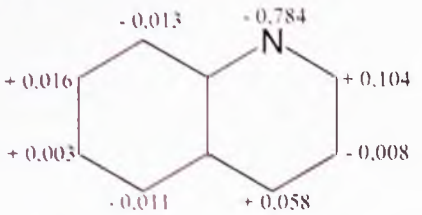
Quinolin và isoquinolin có cấu trúc tương tự naphtalen:



Như vậy, nếu như phân tử naphtalen có trục đối xứng thì các phân tử quinolin và isoquinolin đều không có. Chẳng hạn, so sánh bậc của các liên kết π trên các giản đồ sau đây:

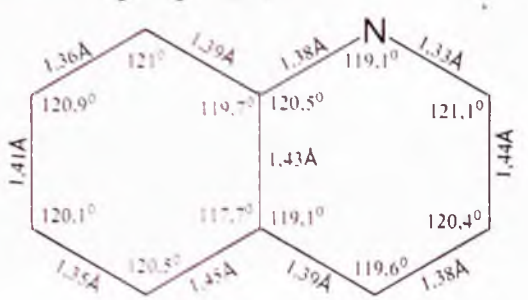


Sự phân bố mật độ electron π trong các phân tử quinolin và isoquinolin cũng không đồng đều do sự có mặt của nguyên tử nitrogen tương tự như ở piriđin. Chẳng hạn, điện tích có hiệu lực ở các nguyên tử trong phân tử quinolin như sau:



Quinolin

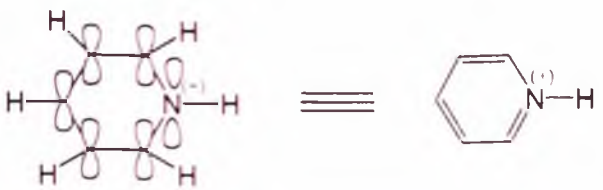
Về cấu trúc hình học, người ta đã xác định được các góc hóa trị và các độ dài liên kết của quinolin ở dạng phức chất $Ni(S_2PEt_2)(C_9H_7N)$:



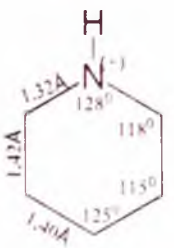
Ta nhận thấy các góc hóa trị đều xấp xỉ 120^0, còn các liên kết có sự luân phiên về độ dài.

2.1.3 Cấu trúc của ion piriđini và các ion tương tự

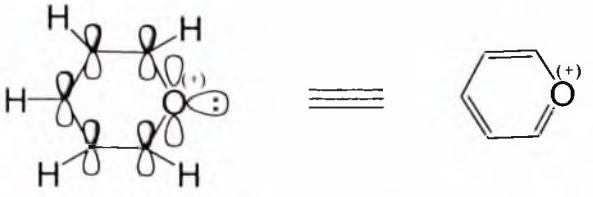
Cấu trúc electron của ion piriđini rất tương đồng với benzen, chỉ khác ở chỗ một nguyên tử C được thay bằng nguyên tử $N^{(+)}$ mang điện tích dương làm cho toàn bộ hệ là một cation:



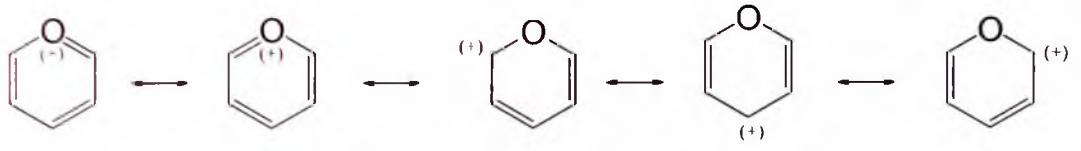
Người ta đã xác định cấu trúc tinh thể piriđini clorua và thấy rằng không có sự khác biệt lớn về kích thước của muối này so với kích thước của hơi piriđin. Đối với cả hai, liên kết N–C đều ngắn hơn các liên kết C–C, song liên kết này ở piriđini clorua (1,32 $\overset{o}{A}$) còn ngắn hơn ở piriđin (1,34 $\overset{o}{A}$). Góc $C-\overset{(-)}{N}H-C$ bằng 128^0 tức là lớn hơn góc C–N–C ở piriđin (120^0). Tất cả đều do nguyên tử nitrogen mang điện tích dương:



Có cấu trúc ion tương tự ion piriđini là các cation piryli và thiopiryli. Trong các cation này, dị nguyên tử (O, S) vừa mang điện tích dương vừa mang cặp electron không liên kết. Chẳng hạn, ion piryli có cấu trúc electron như sau:



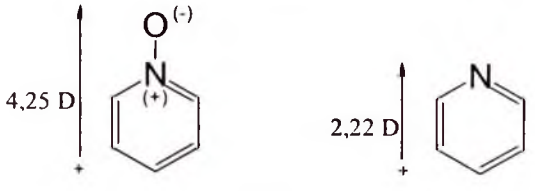
Thuyết sơ đồ hóa trị mô tả cation này bằng 5 công thức tới hạn đã cho thấy các vị trí 2, 4 và 6 mang điện tích dương:



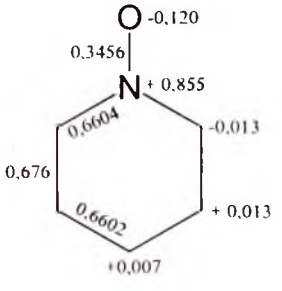
Về kích thước hình học, góc COC của ion piryli cũng hơi lớn hơn góc của lục giác đều, cụ thể là khoảng 124^0, còn các góc CCC thì nhỏ hơn. Liên kết C–O của ion piryli tương đối ngắn (1,33 Å). Trong khi đó theo quy luật chung, liên kết C–S trong ion thiopiryli tương đối dài (1,72 Å).

2.1.4 Cấu trúc của piriđin N-oxit

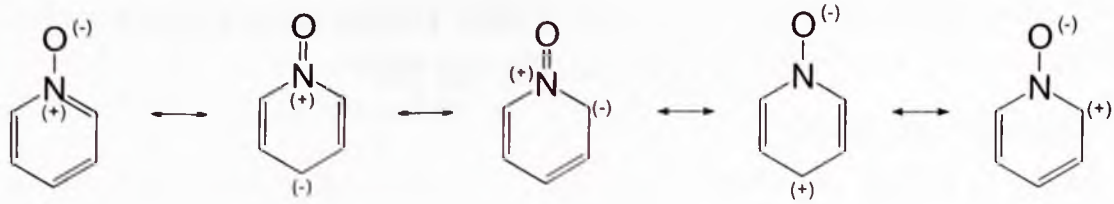
Piriđin *N*-oxit là phân tử phân cực mạnh về phía N-O, điều này biểu hiện ở giá trị momen lưỡng cực rất lớn so với của chính piriđin:



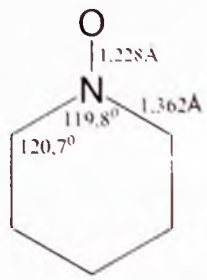
Sự phân bố mật độ electron trong phân tử piriđin *N*-oxit được mô tả bằng giản đồ phân tử tính theo phương pháp MO:



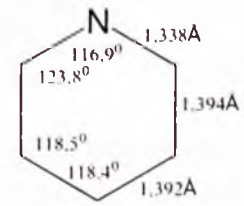
Theo thuyết sơ đồ hóa trị, phân tử piriđin *N*-oxit được biểu diễn bằng các công thức tới hạn:



Về kích thước hình học, dựa theo các kết quả thu được từ phổ vi sóng người ta thấy rằng so với benzen thì góc hóa trị của piriđin *N*-oxit biến đổi ít hơn chính piriđin:

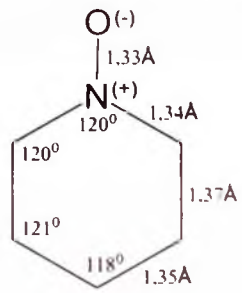


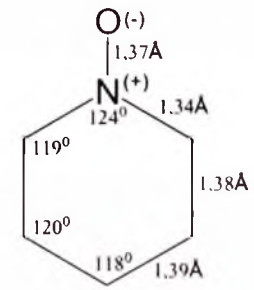
Piriđin *N*-oxit



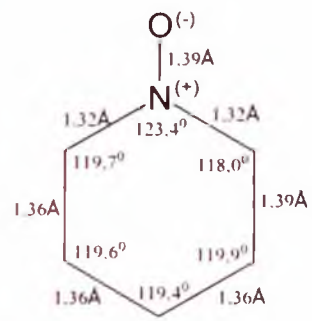
Piriđin

Tinh thể piriđin *N*-oxit chứa hai phân tử piriđin *N*-oxit cộng kết với nhau bằng lực *Van der Waals* và tương tác lưỡng cực-lưỡng cực. Hai phân tử này có kích thước hình học khác nhau ít nhiều như sau:





Khi tạo phức $[Cu(C_5H_5NO)Cl_2.H_2O]_2$ kích thước của piriđin *N*-oxit chỉ biến đổi ít, song không còn trục đối xứng nữa:

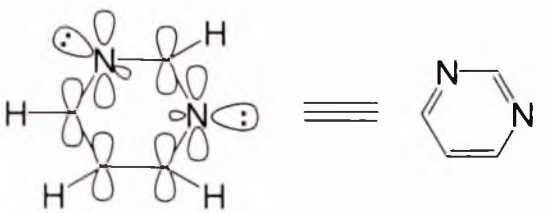


Piriđin *N*-oxit trong $[Cu(C_5H_5NO)Cl_2.H_2O]_2$

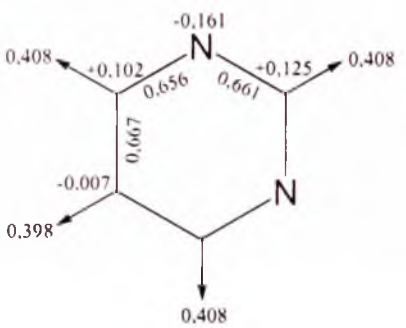
2.2 CẤU TRÚC CỦA DỊ VÒNG THƠM SÁU CẠNH CHỨA NHIỀU DỊ TỬ

2.2.1 Cấu trúc của diazin

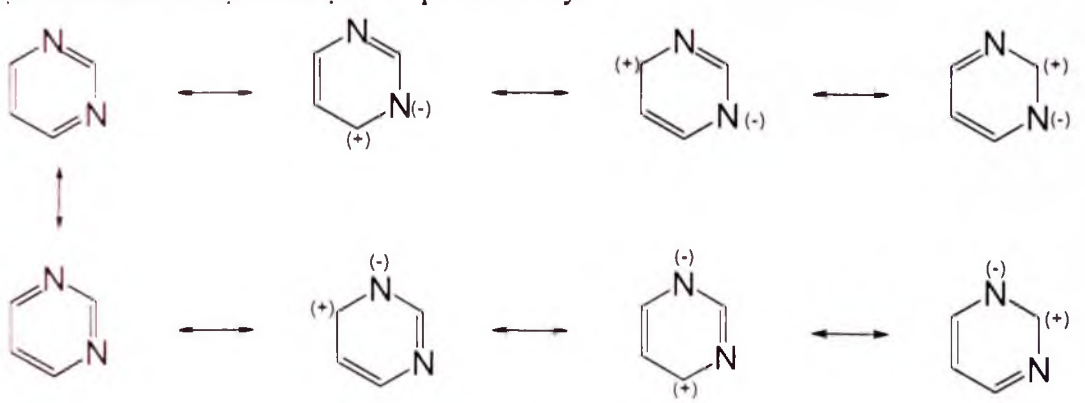
Tương tự piriđin, các điazin đều có cấu trúc phẳng, song mỗi vòng đều chứa hai obitan không liên kết. Thí dụ MO của pirimiđin:



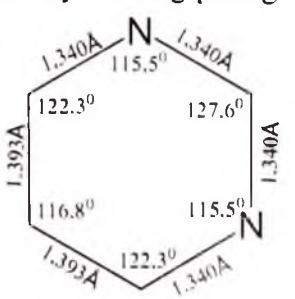
2.2.1.1 Pirimiđin là một vòng thơm có năng lượng liên hợp thơm khá cao (109,2kJ/mol). Hiệu ứng liên hợp và hiệu ứng cảm ứng của cả hai nguyên tử nitrogen làm xuất hiện điện tích dương ở các nguyên tử 2, 4 và 6. Sự phân bố mật độ electron và bậc liên kết trong phân tử pirimiđin được biểu thị trên giản đồ phân tử:



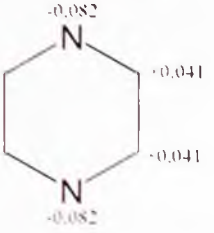
Vấn đề xuất hiện điện tích dương tại các vị trí 2, 4, 6 trong phân tử pirimiđin cũng biểu hiện trên các cấu tạo tới hạn của phân tử này:



Về cấu trúc hình học, pirimiđin tuy là vòng phẳng nhưng không hoàn toàn đều đặn:

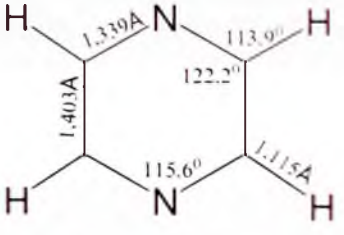


2.2.1.2 Pirazin cũng là một vòng thơm với năng lượng liên hợp thơm xấp xỉ bằng pirimiđin. Do hiệu ứng hút electron của hai nguyên tử nitrogen, tất cả bốn nguyên tử cacbon của vòng pirazin đều mang điện tích dương:

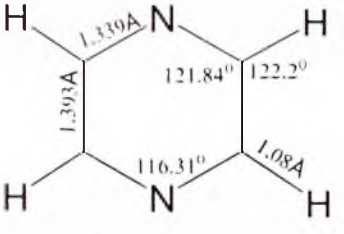


Sự xuất hiện điện tích dương ở các nguyên tử cacbon cũng biểu hiện trên các cấu tạo tới hạn của pirazin:

Về cấu trúc hình học, các kết quả khảo sát bằng nhiễu xạ electron và nhiễu xạ tia X đều cho kết quả giống nhau là phân tử pirazin phẳng với sự đối xứng D_{2h}

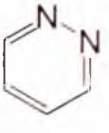


Kết quả khảo sát
bằng nhiễu xạ electron

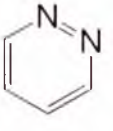


Kết quả khảo sát
bằng nhiễu xạ tia X

2.2.1.3 Cũng như pirazin và pirimiđin, **piriđazin** là một vòng thơm, tuy năng lượng liên hợp thơm nhỏ hơn rõ rệt. Phân tử piriđazin phân cực mạnh, biểu hiện ở momen lưỡng cực lớn (piriđazin 4,22D so với pirimiđin 2,33D). Kết quả tính toán theo phương pháp MO *Hückel* cho thấy rằng sự phân bố mật độ electron ở hai cặp nguyên tử cacbon khác nhau rõ rệt (0,997 và 1,038). Ta có thể biểu diễn cấu tạo phân tử piriđazin bằng các công thức Kekule A hoặc B:



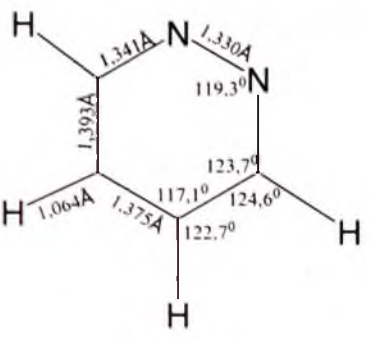
(A)

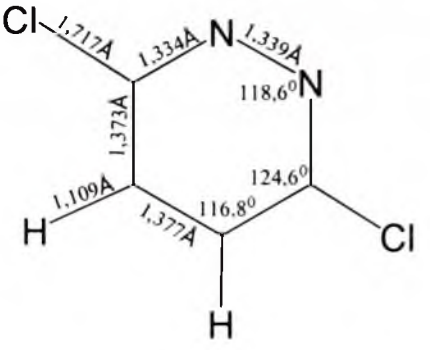


(B)

Tuy nhiên, các kết quả khảo sát băng phổ vi sóng, nhiễu xạ electron và nhiễu xạ tia X đều cho thấy rằng liên kết N–N có đặc tính của một liên kết đơn, điều đó chứng tỏ công thức tới hạn A chiếm "trọng lượng" lớn hơn.

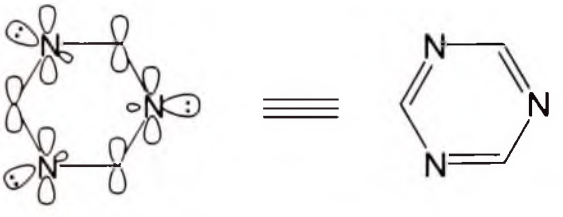
Độ dài liên kết, góc hóa trị ở các phân tử piriđazin và 3,6-đicloropiriđazin có các giá trị sau:



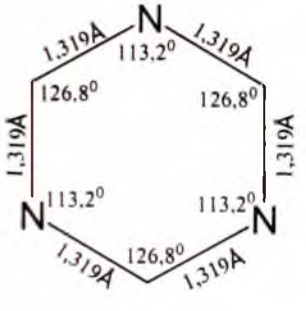


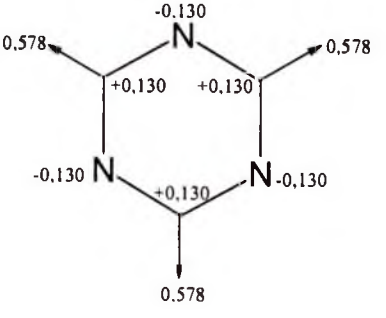
2.2.2 Cấu trúc của một số triazin và tetrazin

2.2.2.1 1,3,5-Triazin có cấu trúc thơm nhờ sự tham gia của ba electron π từ các nguyên tử cacbon và ba electron π từ các nguyên tử nitrogen :

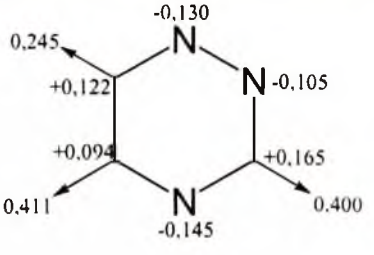


Sự có mặt ba obitan với cặp electron không liên kết của nitrogen làm cho cấu trúc electron của 1,3,5-triazin có đặc tính riêng: một mặt các cặp electron này chịu ảnh hưởng mạnh của hệ vòng thơm, mặt khác chúng làm yếu hệ liên hợp π. Ngoài ra, có thể cho rằng các cặp electron này còn có đặc tính *s* cao hơn electron lai hóa sp^2 thuần khiết, điều này được rút ra từ hiện tượng là góc CNC của 1,3,5-triazin chỉ bằng khoảng 113⁰ chứ không phải khoảng 120⁰ như thường thấy ở N_{sp^2}. Kích thước hình học và giản đồ phân tử của 1,3,5-triazin như sau:



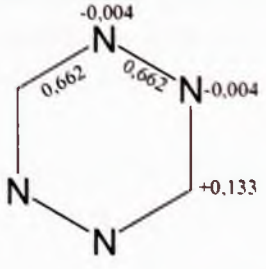


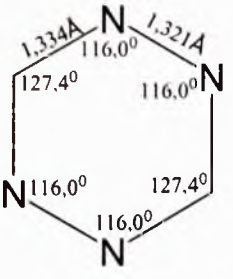
2.2.2.2 1,2,4-Triazin khác với 1,3,5-triazin trước hết ở momen lưỡng cực khá lớn (3,24D) và sự phân bố mật độ electron rất không đồng đều. Dưới đây là giản đồ phân tử:



Về kích thước hình học, lẽ đương nhiên 1,2,4-triazin là một vòng sáu cạnh rất không đều, với các góc hóa trị biến đổi từ 116^0 đến 127^0:

2.2.2.3 1,2,4,5-Tetrazin là một vòng sáu cạnh có phần biến dạng. Cấu trúc electron và cấu trúc hình học của nó được biểu diễn như sau:



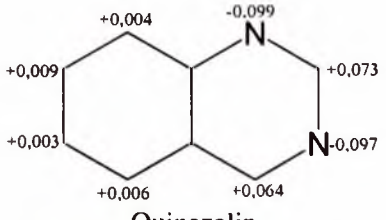


Khảo sát phản ứng thu hẹp vòng của 1,4-đimetyl-1,2,4,5-tetrazin với kiềm tạo thành 5-imino-1,4-đimetyl-1,2,4-triazolin-2 thấy rằng bên cạnh dạng phẳng tetrazin này còn có dạng thuyền.

2.2.3 Cấu trúc của một số poliazanaphatalen

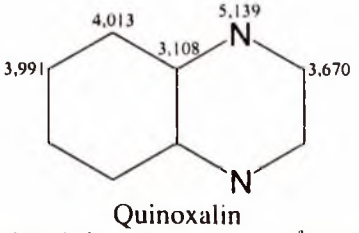
Tương tự như các monoazanaphatalen (quinolin và isoquinolin), các poliazanaphtalen có cấu trúc phẳng và biểu hiện tính thơm.

2.2.3.1 Quinazolin là phân tử không đối xứng. Giản đồ mật độ electron của phân tử quinazolin cho thấy mật độ electron ở các vị trí 2 và 4 của quinazolin tương tự ở các vị trí tương ứng của pirimiđin, còn ở các nguyên tử cacbon "thơm" thì tương tự ở vị trí 5 của pirimiđin.



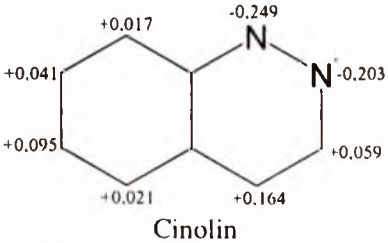
Quinazolin
(Sự phân bố mật độ điện tích)

2.2.3.2 Quinoxalin là phân tử đối xứng. Người ta đã tính được mật độ electron tổng quát ($\sigma + \pi$) và thấy rằng mật độ electron ở N^1 và C^2 khá thấp, còn mật độ electron cao nhất là ở C^5 (C^8).



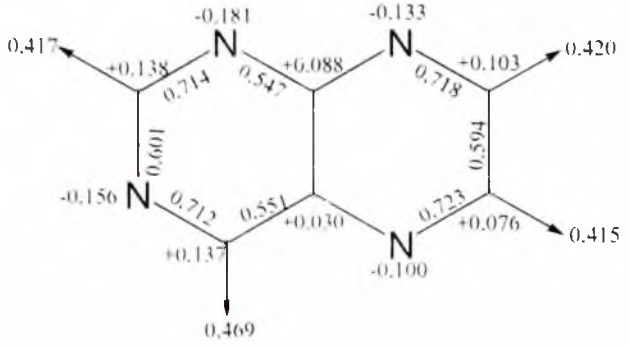
Quinoxalin
(Sự phân bố mật độ electron tổng quát)

2.2.3.3 Cinolin cũng là phân tử không đối xứng tương tự quinazolin, song điện tích dương nhỏ nhất được tìm thấy ở hai vị trí 5 và 8. Điều này phù hợp với dữ kiện hóa học là khi nitro hóa, cinolin cho sản phẩm chính là các dẫn xuất 5-nitro- (33%) và 8-nitro- (28%).



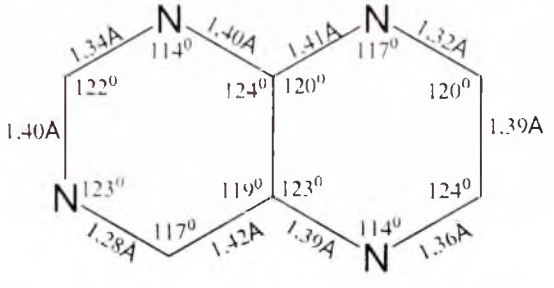
Cinolin
(Sự phân bố mật độ điện tích)

2.2.3.4 Pteriđin hay pirazino[2,3-*d*]pirimiđin là một tetrazanaphatalen.



Giản đồ phân tử trên cho thấy các nguyên tử cacbon trong phân tử pteriđin đều mang điện tích dương, còn các nguyên tử nitrogen đều mang điện tích âm. Điện tích dương ở C^2 và C^4 lớn hơn ở C^6 và C^7, điện tích âm ở nitrogen của vòng pirimiđin lớn hơn ở nitrogen của vòng pirazin. Nhìn chung, pteriđin là một hệ hút electron.

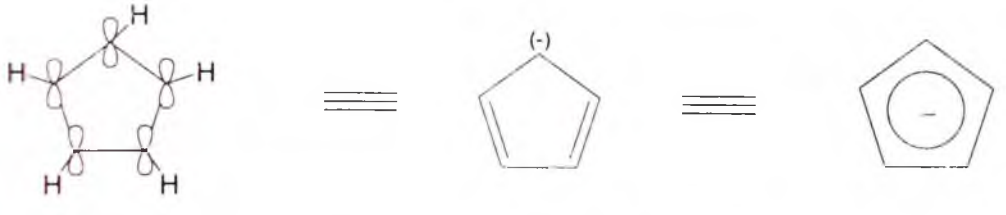
Về cấu trúc hình học, các kết quả phân tích bằng tia X cho thấy phân tử pteriđin có cấu trúc phẳng, các góc hóa trị và các độ dài liên kết là không đồng đều:



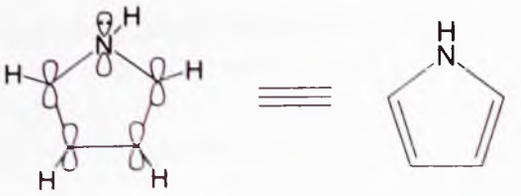
2.3 CẤU TRÚC CỦA DỊ VÒNG THƠM NĂM CẠNH CHỨA MỘT DỊ TỬ

2.3.1 Cấu trúc của pirole

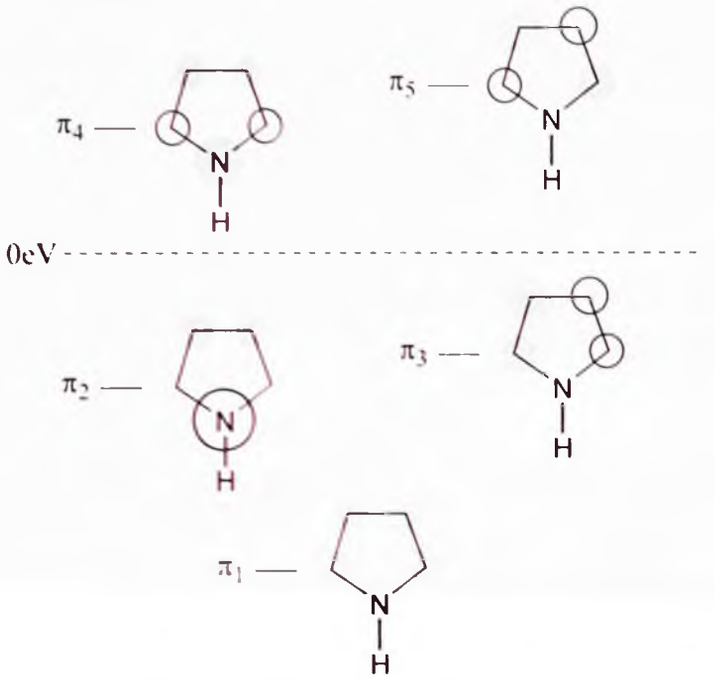
Cấu trúc của pirole tương tự cấu trúc của anion xiclopentađienyl. Anion này là một vòng năm cạnh phẳng và đối xứng với năm nguyên tử C_{sp2} và một hệ gồm 5 obitan *p* chứa 6 electron π:



Cũng như anion xiclopentađienyl, pirole có cấu trúc phẳng chứa 4 nguyên tử cacbon lai hoá sp^2 và một nguyên tử nitrogen cũng lai hóa sp^2. Ba liên kết σ của nitrogen nằm trên mặt phẳng phân tử, còn obitan *p* chứa cặp electron không liên kết thì thẳng góc với mặt phẳng đó. Obitan *p* của nitrogen tương tác với 4 obitan *p* của cacbon tạo thành hệ electron π ở dạng vòng chứa 6 electron π.

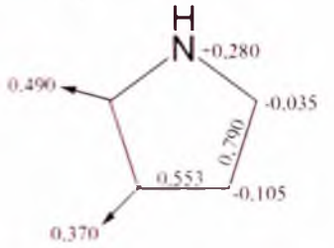


Các MO π của pirole được biểu diễn ở hình 2-2.



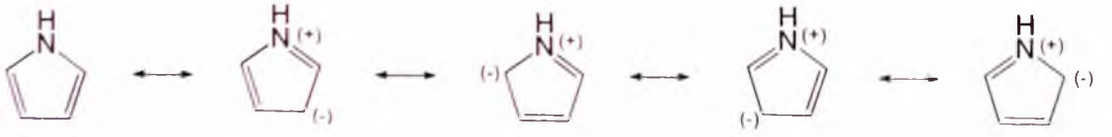
Hình 2-2. Các MO π của pirole.

Sự phân bố mật độ electron (thể hiện ở điện tích có hiệu lực) và các chỉ số electron khác của phân tử pirole được mô tả bằng giản đồ sau đây:

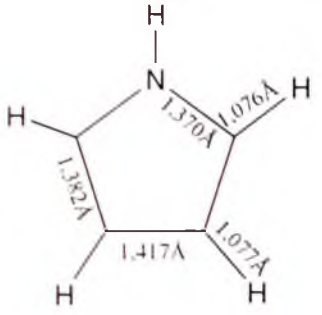


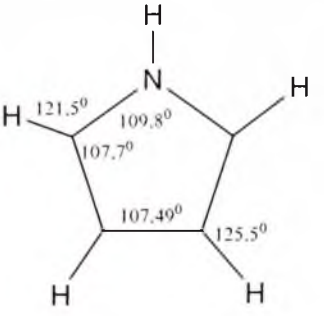
Ta nhận thấy nguyên tử nitrogen mang điện tích dương, điều này phù hợp với chiều phân cực của phân tử pirole biểu hiện ở momen lưỡng cực (khác với của piroliđin):

Theo thuyết sơ đồ hóa trị, phân tử pirole là tổ hợp của 5 cấu tạo tới hạn, tại đó nguyên tử nitrogen thường mang điện tích dương:

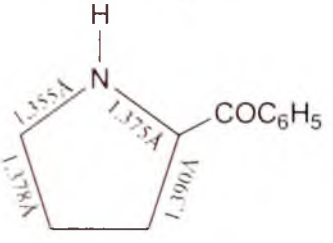


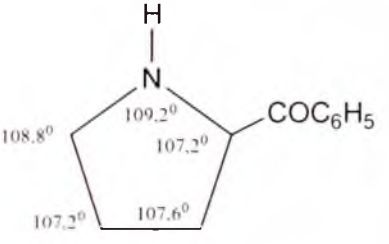
Về cấu trúc hình học của pirole, các phương pháp nghiên cứu khác nhau cho những số liệu cụ thể không hoàn toàn trùng nhau, song đều cho thấy rằng phân tử pirole đồng phẳng và đối xứng, các liên kết N-C_α và C_β-$C_{\beta'}$ đều ngắn hơn liên kết đơn bình thường, còn liên kết C_α-C_β thì dài hơn liên kết đôi bình thường. Độ dài liên kết và góc hóa trị của pirole xác định theo phổ vi sóng như sau:





Khi có nhóm thế trong vòng, thí dụ 2-benzoylpirole, vòng pirole vẫn còn đồng phẳng, song tính đối xứng không còn nữa:

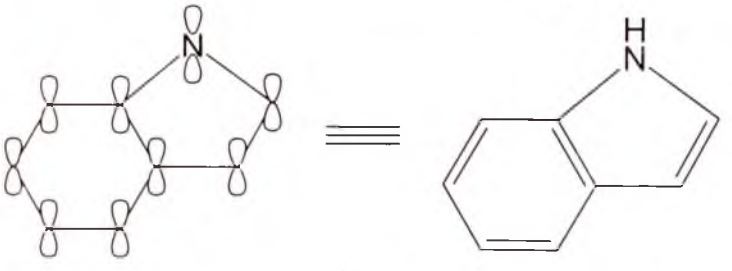




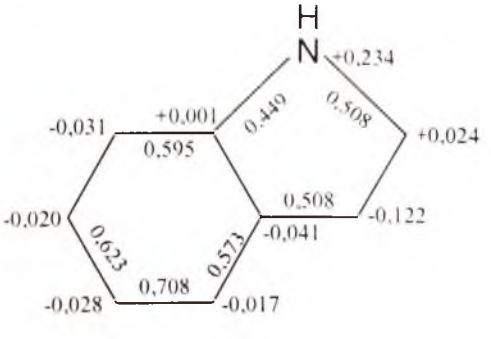
2.3.2 Cấu trúc dẫn xuất benzo của pirole

2.3.2.1 Indole

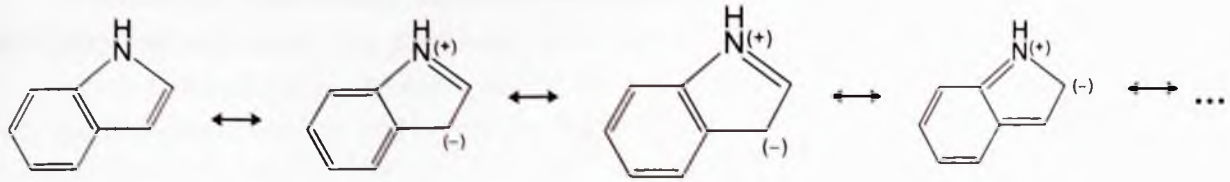
Indole là một hệ thơm bixiclic, có cấu trúc electron của pirole ngưng tụ với benzen:



Các kết quả tính toán mật độ electron trong phân tử indole đều chỉ ra rằng nguyên tử C^3 của dị vòng pirole mang điện tích âm cao nhất, phù hợp với hướng thế electrophin. Giản đồ phân tử dưới đây cho biết sự phân bố điện tích và bậc liên kết tính theo phương pháp MO *Hückel*:

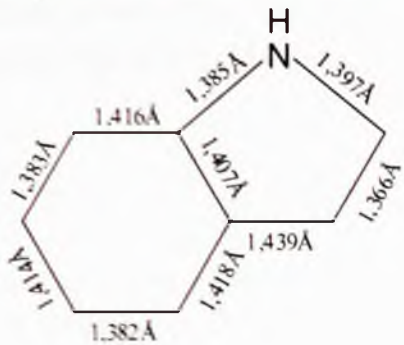


Thuyết sơ đồ hóa trị biểu diễn cấu tạo của indole bằng một tổ hợp các cấu tạo tới hạn:



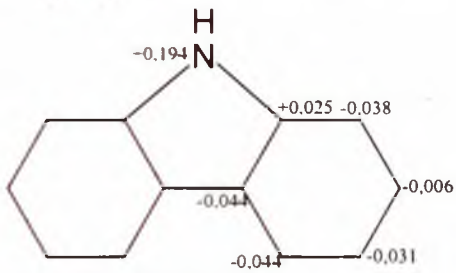
Giản đồ phân tử và các cấu tạo tới hạn ở trên cho phép dự đoán phản ứng thế electrophin của indole xảy ra ưu tiên ở vị trí 3.

Độ dài của các liên kết trong phân tử indole tính được như sau:

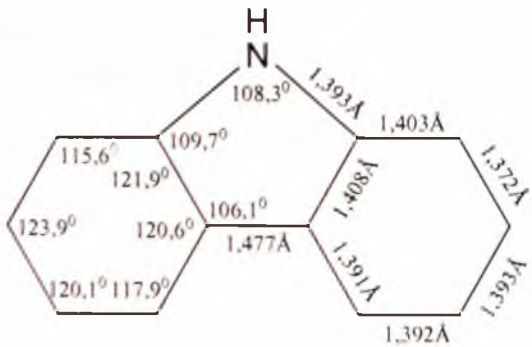


2.3.2.2 Cacbazole

Cacbazole là một hợp chất thơm, dễ tham gia phản ứng thế electrophin ưu tiên vào các vị trí 1 và 3. Tính toán sự phân bố mật độ electron bằng phương pháp MO *Hückel* cho thấy các vị trí của vòng benzen ngưng tụ đều mang điện tích âm, nhất là các vị trí 1 và 3:



Độ dài liên kết và góc hóa trị trong phân tử cacbazole được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ tia X như sau:

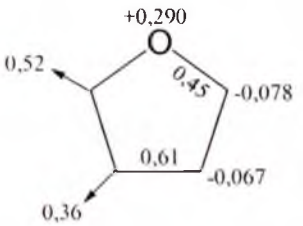


2.3.3 Cấu trúc của furan

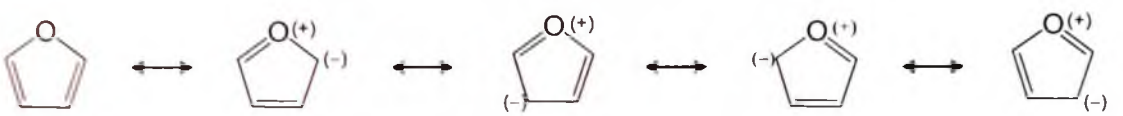
Furan cũng là một vòng thơm với năm obitan chứa 6 electron π, bao gồm 4 electron π của hai nối đôi cacbon-cacbon và một cặp electron không liên kết của nguyên tử oxigen,

tất cả tạo thành một hệ liên hợp khép kín. Cặp electron không liên kết còn lại của nguyên tử oxigen có trục nằm trên mặt phẳng của vòng và có thể tham gia tạo thành hợp chất oni.

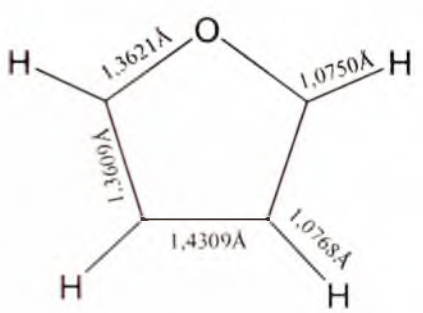
Sự phân bố mật độ electron và các chỉ số electron khác của furan được biểu diễn trên giản đồ phân tử:

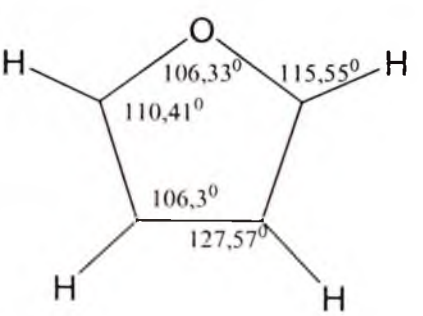


Như vậy, nguyên tử oxigen trong phân tử furan luôn luôn mang một phần điện tích dương. Phù hợp với điều này, thuyết sơ đồ hóa trị biểu diễn cấu tạo của furan bằng một tổ hợp gồm 5 cấu tạo tới hạn:

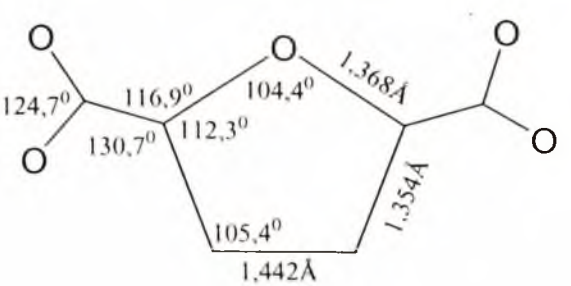


Về cấu trúc hình học, tương tự như ở pirole các liên kết C_α–C_β của furan dài hơn liên kết đôi C=C bình thường, còn liên kết C_β–$C_{\beta'}$ lại ngắn hơn liên kết đơn C–C bình thường. Điều đó chứng tỏ vòng furan là một hệ liên hợp. Các giá trị cụ thể về độ dài liên kết và góc hóa trị của phân tử furan như sau:





Các nhóm thế có thể ảnh hưởng tới kích thước của vòng furan tùy theo bản chất và vị trí của chúng. Thí dụ góc C_α–C_β–Br trong 3-bromofuran nhỏ hơn góc tương ứng của furan tới 2,4°, còn liên kết C_β–Br trong 3-bromofuran dài hơn liên kết C_α–Br trong 2-bromofuran. Mặc dù vẫn còn cấu trúc đối xứng, các độ dài liên kết và góc hóa trị trong axit furan-2,5-đicacboxylic đều biến đổi so với đại lượng tương ứng ở furan:

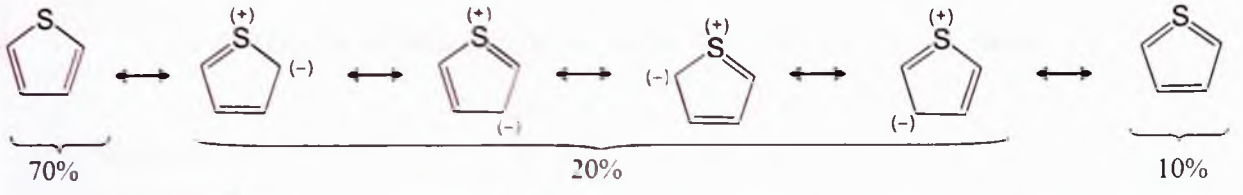


2.3.4 Cấu trúc của thiophen, selenophen và telurophen

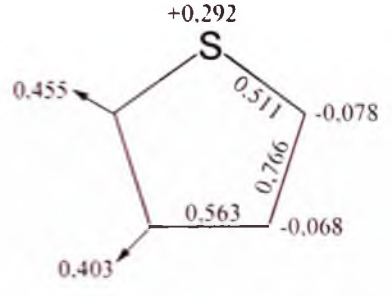
Cấu trúc của ba dị vòng này có nhiều nét tương tự nhau và khá gần gũi với cấu trúc của furan và pirole.

Về cấu trúc electron, thiophen giống với furan và pirole ở chỗ đều là những hệ thơm gồm sáu electron, trong đó có 4 electron π của hai nối đôi cacbon-cacbon và 2 electron *p* của nguyên tử lưu huỳnh. Tuy vậy, khác với các nguyên tử nitrogen và oxigen, nguyên tử lưu huỳnh còn có obitan *d* tự do, mặt khác lưu huỳnh có độ âm điện nhỏ hơn oxigen và nitrogen làm cho cặp electron *n* tham gia vào hệ liên hợp vòng được giải tỏa mạnh hơn. Điều này giải thích tại sao thiophen có tính thơm cao hơn furan và pirole: năng lượng liên hợp thơm của thiophen tương đối lớn (121,8 kJ/mol) gần với của benzen (150,2 kJ/mol) và cao hơn của furan (67,8 kJ/mol), pirole (90,4 kJ/mol).

Để giải thích khả năng phản ứng của thiophen (thế electrophin ở cacbon, oxi hóa ở lưu huỳnh) thuyết sơ đồ hóa trị biểu diễn cấu trúc của thiophen bằng tổ hợp của 6 cấu tạo tới hạn sau đây:

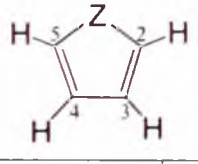


Sự phân bố mật độ electron và các chỉ số electron khác trong vòng thiophen được biểu diễn trên giản đồ phân tử:



Về cấu trúc hình học, các kết quả xác định độ dài liên kết và góc hóa trị bằng phương pháp phổ vi sóng (và phương pháp tia X đối với furan) ghi ở bảng 2-1, cho thấy rằng khi đi từ furan lần lượt đến thiophen, selenophen, telurophen các giá trị cùng một loại biến đổi không nhiều, trừ độ dài liên kết giữa dị nguyên tử Z với cacbon (tăng dần) và góc hóa trị của dị nguyên tử (giảm dần).

Bảng 2-1. Độ dài liên kết và góc hóa trị của một số dị vòng

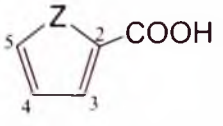


Z	O	S	Se	Te
Độ dài liên kết (Å)				
$Z–C^2$	1,362	1,714	1,855	2,055
$C^2–C^3$	1,361	1,370	1,369	1,375
$C^3–C^4$	1,430	1,423	1,433	1,423

Z	O	S	Se	Te
C^2–H	1,075	1,078	1,070	1,078
C^3–H	1,077	1,081	1,079	1,081
Góc hóa trị (độ)				
C^2ZC^5	106,5	92,17	87,76	82,53
ZC^2C^3	110,65	111,47	111,56	110,81
$C^2C^3C^4$	106,07	112,45	114,55	117,03
ZC^2H	115,98	119,85	121,73	124,59
C^2C^3H	127,83	123,28	122,59	121,04

Đối với các dẫn xuất thế của dị vòng, tuy tính đối xứng không còn nữa, song quy luật về biến thiên độ dài các liên kết Z-C và về các giá trị góc CZC vẫn còn có hiệu lực như ở các dị vòng tương ứng mà không có nhóm thế. Thí dụ, độ dài liên kết và góc hóa trị của các axit 2-cacboxylic được nêu ra ở bảng 2-2.

Bảng 2-2. Độ dài liên kết và góc hoá trị của axit 2-cacboxylic



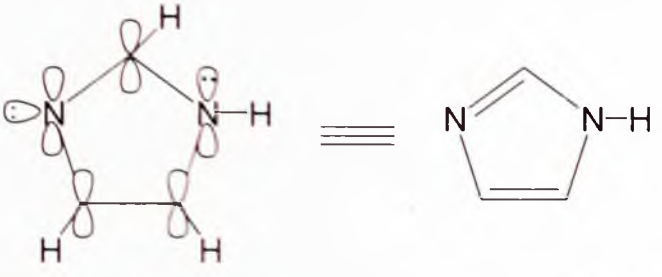
Z	O	S	Se	Te
Độ dài liên kết (Å)				
$Z–C^5$	1,312	1,701	1,850	2,047
$Z–C^2$	1,368	1,693	1,872	2,057
C^5–C^4	1,446	1,363	1,355	1,357
C^2 – C^3	1,288	1,362	1,356	1,384
C^3 – C^4	1,351	1,414	1,421	1,412
C^2 – C^6	1,414	1,481	1,438	1,423
Góc hóa trị (độ)				
C^2ZC^5	109	92,0	87,1	81,5
ZC^5C^4	109	111,8	112,2	111,7
ZC^2C^3	109	111,8	110,7	111,7
$C^5C^4C^3$	105	111,9	114,2	118,8
$C^4C^3C^2$	105	112,4	115,7	116,3
ZC^2C^6	120	122,2	121,0	123,4
$C^3C^2C^6$	131	125,9	128,3	124,8

2.4 CẤU TRÚC CỦA DỊ VÒNG THƠM NĂM CẠNH CHỨA NHIỀU DỊ TỬ

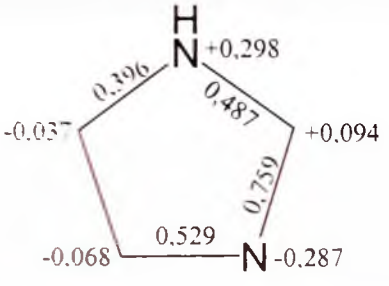
2.4.1 Cấu trúc của imiđazole và pirazole

2.4.1.1 Imiđazole

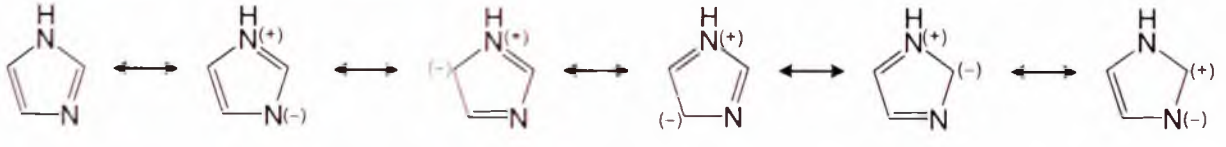
Imiđazole là dị vòng thơm năm cạnh gồm ba nguyên tử cacbon và hai nguyên tử nitrogen ở vị trí 1,3. Trong số hai nguyên tử nitrogen thì một tương tự nitrogen của pirole (cặp electron *π* tham gia vào hệ liên hợp thơm) và một tương tự nitrogen của piriđin (cặp electron *n* không tham gia vào hệ liên hợp, có trục nằm trên mặt phẳng của vòng) thường gọi là "nitrogen piriđin":



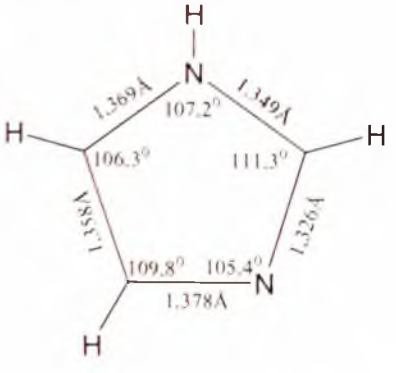
Tính toán theo phương pháp MO *Hückel* cho thấy sự phân bố mật độ electron và các chỉ số electron khác như sau:



Thuyết sơ đồ hóa trị biểu diễn cấu tạo của imidazole bằng một tổ hợp sáu cấu tạo tới hạn:

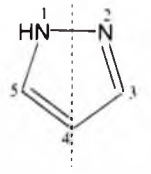


Áp dụng phương pháp phổ vi sóng, người ta đã xác định được các độ dài liên kết và các góc hóa trị trong phân tử imiđazole như sau:

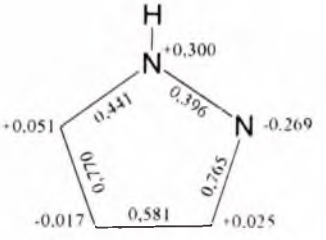


2.4.1.2 Pirazole

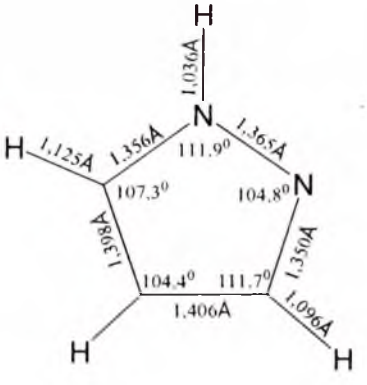
Pirazole cũng là một hệ thơm gồm sáu electron π tương tự imiđazole, song hai nguyên tử nitrogen nằm ở vị trí 1, 2 làm cho phân tử pirazole dường như có mặt phẳng đối xứng thẳng góc với mặt phẳng của vòng (thật ra, đây là mặt phẳng phân chia vòng pirazole thành hai nửa gọi là "nửa pirole" và "nửa piriđin").

Nửa pirole  Nửa piriđin

Sự phân bố mật độ electron và bậc liên kết trong phân tử pirazole được trình bày trên giản đồ phân tử:



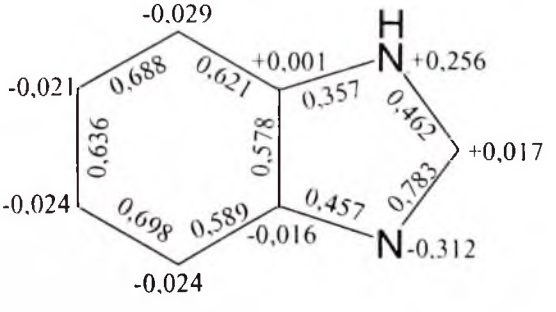
Phương pháp phổ vi sóng cho phép xác định đầy đủ các độ dài liên kết và các góc hóa trị trong phân tử pirazole như sau:



2.4.2 Cấu trúc của benzimiđazole và inđazole

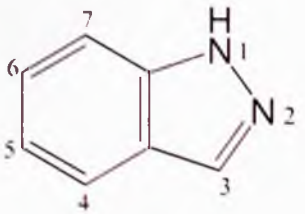
2.4.2.1 Benzimiđazole

Cấu trúc electron của benzimidazole tương tự của imiđazole ở chỗ N^1 mang điện tích dương và N^3 mang điện tích âm, song khác ở chỗ là mật độ electron chuyển dịch về phía vòng benzen làm cho các nguyên tử từ C^4 đến C^7 mang điện tích âm. Điều này biểu hiện trên giản đồ phân tử:

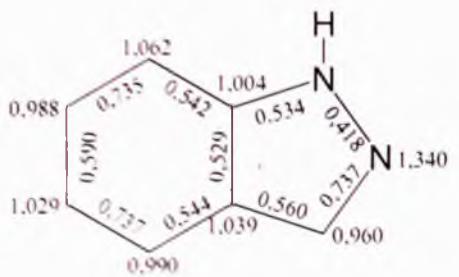


2.4.2.2 Inđazole

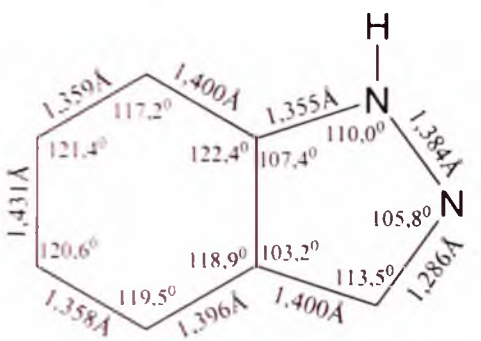
Inđazole hay benzo[*d*]pirazole là đồng phân cấu tạo của benzimiđazole và cũng là một hệ thơm:



Các kết quả tính toán mật độ electron π đều cho thấy rằng các nguyên tử N^2, C^5, C^7 mang điện tích âm. Chẳng hạn, dưới đây là giản đồ phân tử inđazole tính theo phương pháp PPP:



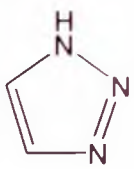
Sự có mặt vòng benzo dung hợp không những làm thay đổi đôi chút sự phân bố mật độ electron trong vòng pirazole mà còn làm thay đổi độ dài liên kết và góc hóa trị. Chẳng hạn, kết quả xác định độ dài liên kết và góc hóa trị bằng phương pháp tia X như sau:



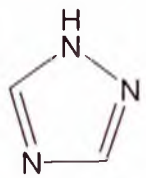
2.4.3 Cấu trúc của triazole và tetrazole

2.4.3.1 Triazole

Có hai đồng phân về vị trí tương hỗ của các nguyên tử nitrogen:

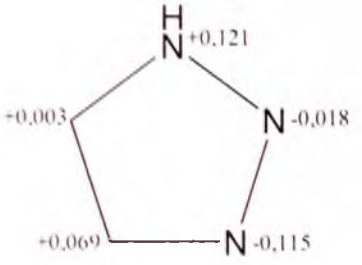


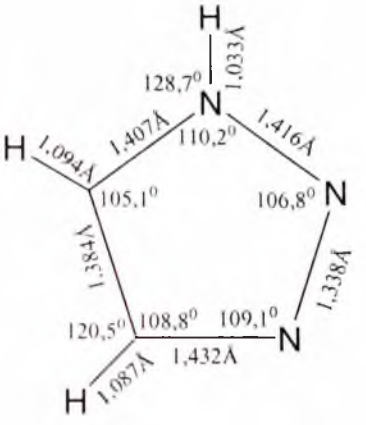
1,2,3-Triazole



1,2,4-Triazole

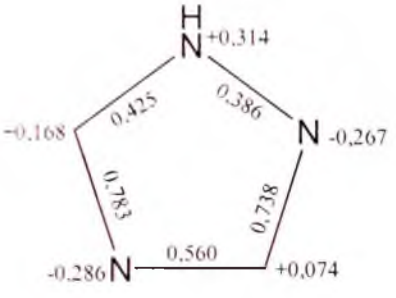
1,2,3-Triazole có momen lưỡng cực khá lớn (1,77D). Sự phân bố mật độ electron và cấu trúc hình học của phân tử được biểu diễn trên các giản đồ sau:

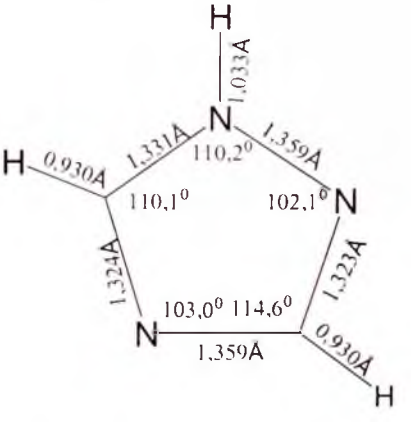




Sự xuất hiện điện tích dương ở các nguyên tử C^4 và C^5 phù hợp với dữ liệu thực nghiệm là 1,2,3-triazole khá trơ đối với các tác nhân electrophin.

1,2,4-Triazole là hợp chất có tính thơm khá cao, với năng lượng liên hợp thơm 83,7 kJ/mol (so với pirole 90,4 kJ/mol, imidazole 53,1 kJ/mol, benzen 150,2 kJ/mol). Sự phân bố điện tích, bậc liên kết, độ dài liên kết và góc hóa trị được ghi trên các giản đồ sau đây:





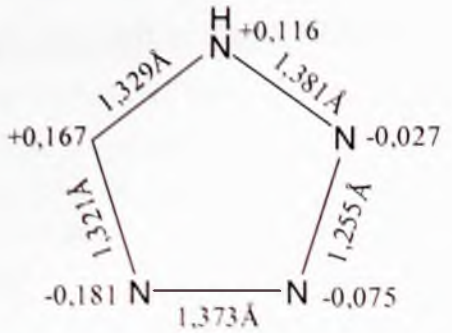
Cấu trúc trên của 1,2,4-triazole phù hợp với giá trị μ lớn (3,17D).

2.4.3.2 Tetrazole

Có thể giả thiết rằng tetrazole có hai dạng tautome:

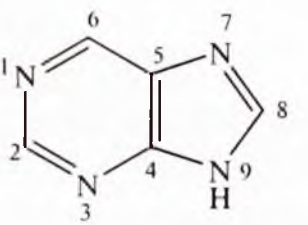
(A) (B)

Tuy vậy, tetrazole có momen lưỡng cực rất lớn: 5,11D (đioxan); điều này cho thấy rằng tetrazole tồn tại ở dạng A. Sự phân bố điện tích và độ dài liên kết của tetrazole được ghi trên giản đồ:



Giản đồ trên cho thấy nguyên tử cacbon mang điện tích dương khá lớn, còn nguyên tử N^4 mang điện tích âm cao hơn N^2 và N^3. Điều đó chứng tỏ nguyên tử N^4 gây hiệu ứng cảm ứng mạnh.

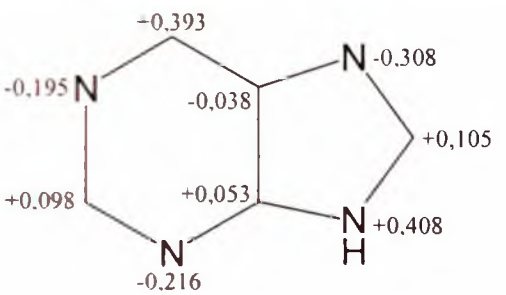
2.4.4 Cấu trúc của purin



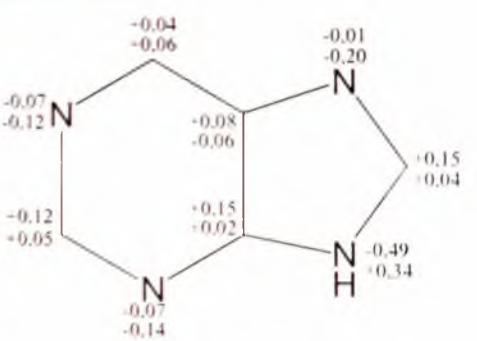
Purin là hệ vòng dung hợp của pirimiđin và imiđazole được đánh số không theo hệ thống. Mặc dù về lí thuyết, purin có nhiều dạng tautome, trong đó hai dạng 9*H* và 7*H* có độ bền như nhau, song ta chỉ khảo sát dạng 9*H*.

Theo các dữ kiện phân tích bằng tia X, phân tử purin có cấu trúc phẳng. Purin là một hệ thơm trong đó vòng pirimiđin mang tính thiếu hụt electron, còn vòng imiđazole mang tính dư thừa electron (xem các khái niệm này ở 2.5). Năng lượng liên hợp thơm là 243,6 kJ/mol. Đây là một hệ thơm có khả năng đẩy electron.

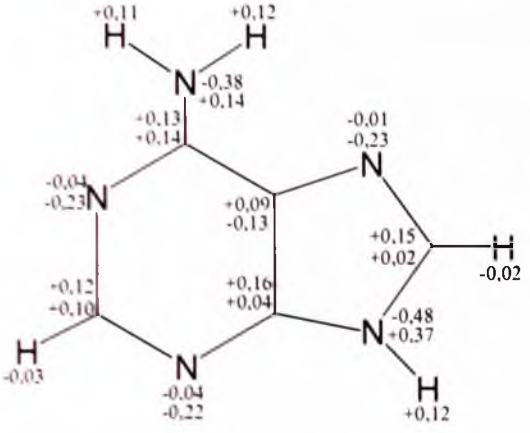
Đối với 9*H*-purin (công thức cấu tạo ở trên), người ta tính toán sự phân bố điện tích electron như trong giản đồ phân tử sau:



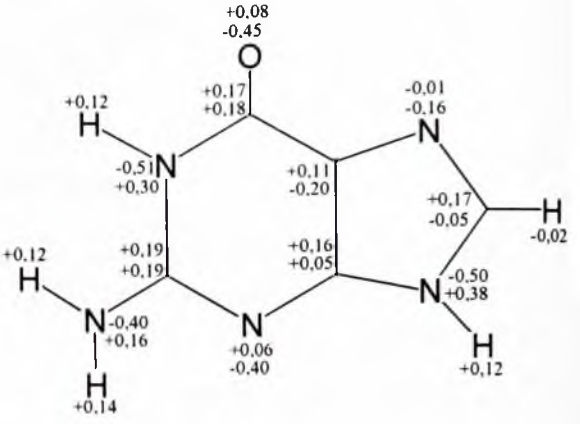
Sau đó, theo phương pháp CNDO/2 người ta đã tính riêng rẽ điện tích electron σ và điện tích electron π. Các số liệu (số ghi ở phía trên là điện tích σ, số ghi ở phía dưới là điện tích π) được trình bày trên giản đồ sau:



Cũng bằng phương pháp CNDO/2 người ta tính toán sự phân bố điện tích trên các phân tử dẫn xuất của purin. Thí dụ:

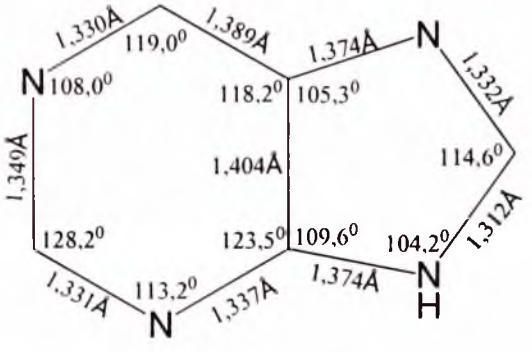


Adenin



Guanin

Về cấu trúc hình học, như đã biết theo kết quả khảo sát bằng tia X, purin là một hệ vòng dung hợp phẳng, gồm hai vòng năm cạnh và sáu cạnh không đều giáp với nhau. Góc lớn nhất là $N^1C^2N^3$ (ở vòng pirimidin) còn liên kết dài nhất là $C^4–C^5$ (chung giữa hai dị vòng):



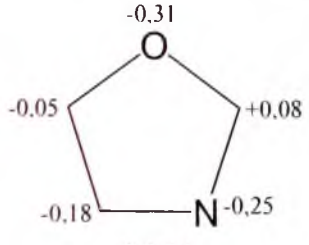
Chính nhờ phương pháp nhiễu xạ tia X, người ta đã xác định được góc liên kết và độ dài liên kết trong phân tử của nhiều dẫn xuất của purin như : adenin hiđroclorua hemihiđrat, guanin hiđroclorua đihiđrat, 9-metyladenin hiđrobromua, axit uric, v.v...

2.4.5 Cấu trúc của oxazole, thiazole và các đồng phân iso tương ứng

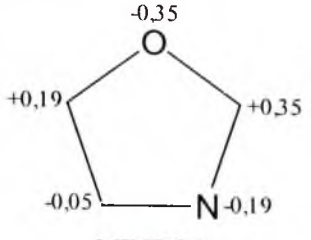
2.4.5.1 Oxazole

Vòng thơm oxazole chứa 6 electron π liên hợp, bao gồm hai electron π của liên kết C=C, hai electron π của liên kết C=N và cặp electron *p* của nguyên tử oxigen.

Sự phân bố mật độ electron ở mỗi nguyên tử trong vòng oxazole được đặc trưng bởi điện tích *q* tổng quát, tổ hợp của điện tích electron σ (q_σ) và điện tích electron π (q_π). Dưới đây là các giản đồ phân tử tính theo phương pháp *ab initio* và theo phương pháp MINDO/3:



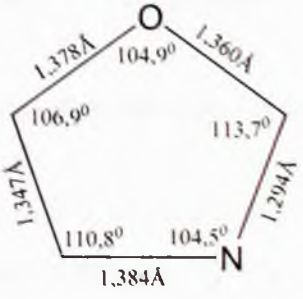
ab initio



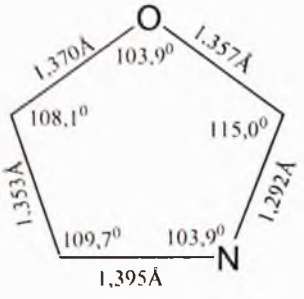
MINDO/3

Điều khác biệt nổi bật giữa hai giản đồ trên là dấu của điện tích ở C^5. Thực ra, phản ứng thế electrophin ở oxazole có thể xảy ra ở C^4 hoặc C^5, vì vậy điện tích âm ở C^5 là hợp lí hơn.

Khảo sát cấu trúc hình học của phân tử oxazole bằng hai phương pháp: nhiễu xạ tia X và phổ vi sóng đều thấy rằng vòng oxazole phẳng, độ dài liên kết và góc hóa trị xác định theo hai phương pháp khá gần nhau:



Theo phương pháp nhiễu xạ tia X

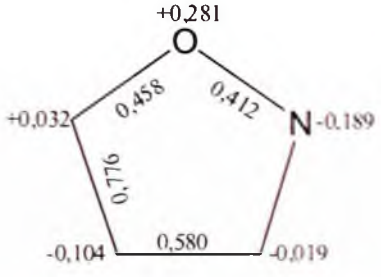


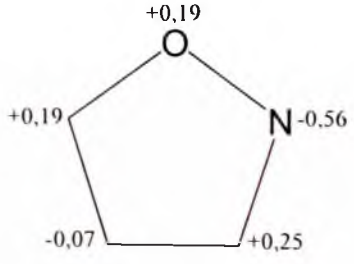
Theo phương pháp phổ vi sóng

2.4.5.2 Isoxazole

Cũng như oxazole, tính thơm của isoxazole là nhờ hệ sáu electron π: ba electron của ba nguyên tử cacbon, một electron của nguyên tử nitrogen và cặp electron *p* của nguyên tử oxigen.

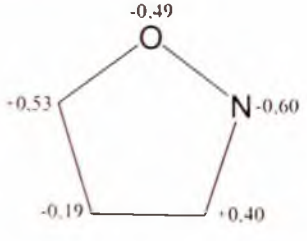
Sự phân bố mật độ electron trong vòng isoxazole được mô tả trên các giản đồ phân tử tính theo phương pháp MO *Hückel*:





Các giá trị điện tích cụ thể ở hai giản đồ trên đều không gần nhau, song có một điểm chung là nguyên tử C^4 mang điện tích âm khá lớn, phù hợp với hướng thế electrophin vào vị trí 4 trong thực nghiệm.

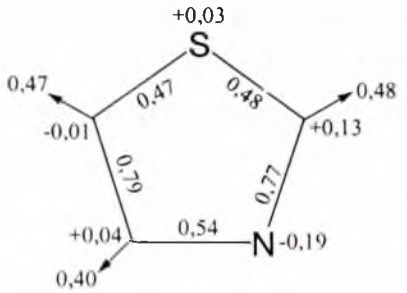
Để tính chính xác hơn, phương pháp *Hückel* mở rộng tính riêng q_σ (do electron σ) và q_π (do electron π) rồi tính q tổng quát (do tổ hợp q_σ và q_π), từ đó lập được giản đồ sau:



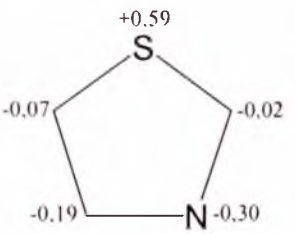
2.4.5.3 Thiazole

Thiazole là một vòng thơm khá rõ rệt, với năng lượng liên hợp thơm là 84 kJ/mol.

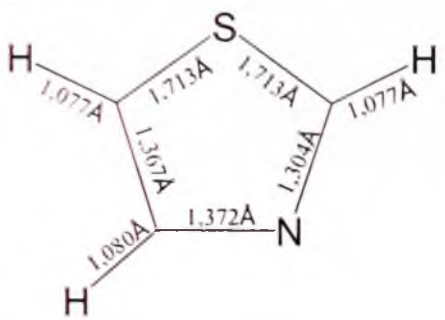
Sự phân bố mật độ electron và các chỉ số electron khác của phân tử thiazole được tính theo phương pháp MO *Hückel* và được trình bày trên giản đồ phân tử sau:

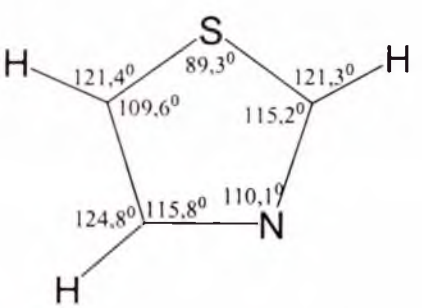


Nhằm thu được kết quả chính xác hơn, phương pháp *ab initio* tính q_σ và q_π rồi mới tính q tổng quát ($q_{\sigma,\pi}$) và lập nên giản đồ sau:



Các thông số hình học của phân tử thiazole đã được xác định bằng phương pháp phổ vi sóng. Kết quả như sau:



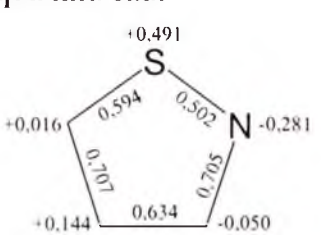


Nếu so sánh với thiophen, thì độ dài của các liên kết S–C thay đổi không đáng kể, song góc hóa trị CSC của thiazole giảm đi.

2.4.5.4 Isothiazole

Khảo sát bằng phổ vi sóng cho thấy rằng phân tử isothiazole có cấu trúc phẳng. Về mặt hóa học, liên kết S–N dễ bị đứt gãy nhất, còn vị trí C^4 dễ bị nitro hóa nhất, tuy cần điều kiện khắc nghiệt.

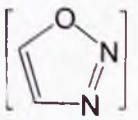
Sự phân bố mật độ electron và bậc liên kết π trong phân tử isothiazole được tính bằng phương pháp MO *Hückel* cho kết quả như sau:

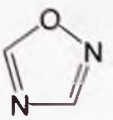


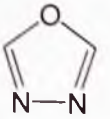
Độ dài của một số liên kết cũng đã được xác định, cụ thể là: C^2–N 1,291Å, N-C^3 1,395 Å, C^3-C^4 1,352Å.

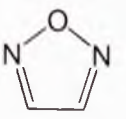
2.4.6 Cấu trúc của oxađiazole và thiađiazole

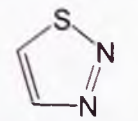
Có 4 đồng phân oxadiazole và tương tự như vậy cũng có 4 đồng phân thiađiazole:

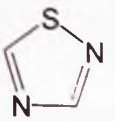

1,2,3-Oxađiazole

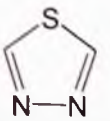

1,2,4-Oxađiazole

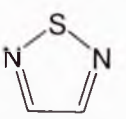

1,3,4-Oxađiazole


1,2,5-Oxađiazole


1,2,3-Thiađiazole


1,2,4-Thiađiazole

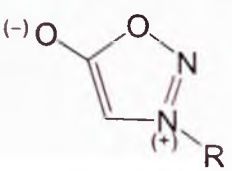
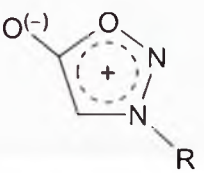

1,3,4-Thiađiazole


1,2,5-Thiađiazole

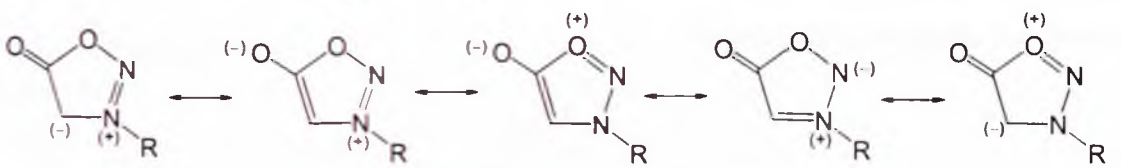
Dưới đây sẽ đề cập sơ lược đến cấu trúc của một số trong các đồng phân trên.

2.4.6.1 1,2,3-Oxađiazole và dẫn xuất sydnon

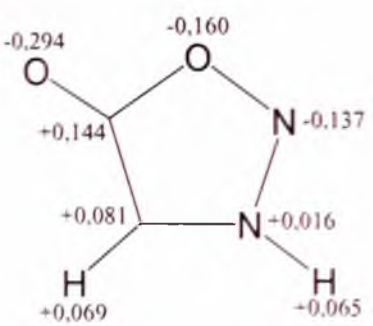
Người ta chưa biết được 1,2,3-oxadiazole. Tính toán cho thấy đây là hợp chất không bền. Tuy nhiên, vòng 1,2,3-oxađiazole lại quan trọng ở chỗ dẫn xuất của nó là các *sydnon* rất bền và thường được gọi là các hệ *mesoionic*:


hay là


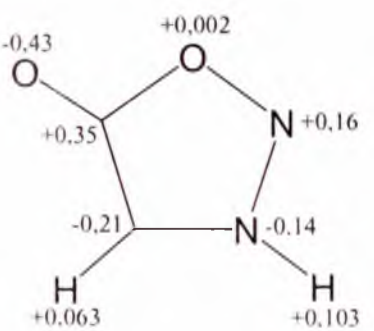
Có thể mô tả sydnon bằng các công thức tới hạn sau:



Sự phân bố mật độ electron trong phân tử sydnon đã được tính toán theo nhiều phương pháp khác nhau (MO *Hückel*, CNDO/2, *Hückel* mở rộng, *ab initio*,...), tuy vậy các kết quả có nhiều khác biệt, cả về dấu của điện tích. Thí dụ:

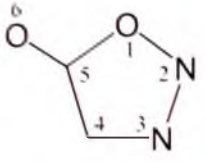


Theo phương pháp *Hückel* mở rộng



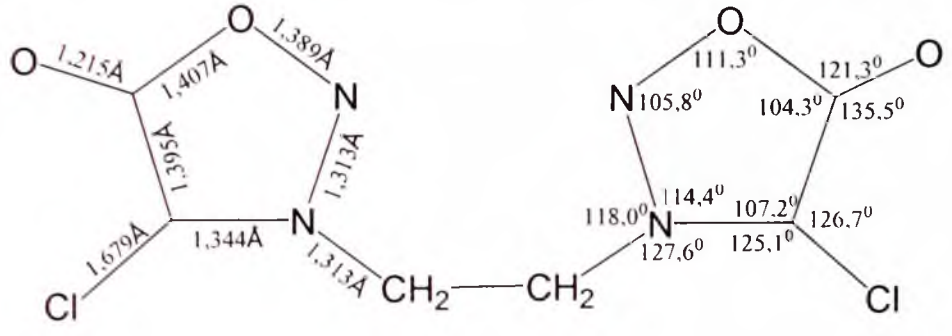
Theo phương pháp *ab initio*

Về kích thước hình học, các kết quả thực nghiệm và tính toán độ dài liên kết dựa trên bậc liên kết khá trùng hợp với nhau, nhất là về trình tự độ dài liên kết:



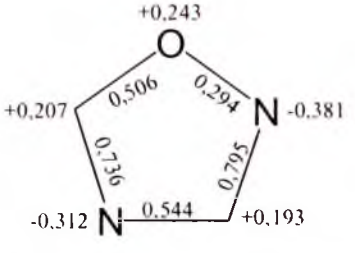
Liên kết	Độ dài liên kết (Å)	
	Thực nghiệm	Tính toán
1-2	1,34	1,34
2-3	1,31	1,29
3-4	1,33	1,35
4-5	1,38	1,43
5-1	1,41	1,35
5-6	1,20	1,20

Bằng phương pháp nhiễu xạ tia X người ta đã xác định được chính xác độ dài liên kết và góc hóa trị của nhiều dẫn xuất của sydnon, tiêu biểu là thí dụ sau:

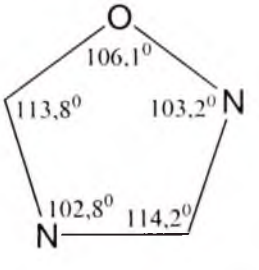


2.4.6.2 1,2,4-Oxađiazole và 1,2,5-oxađiazole

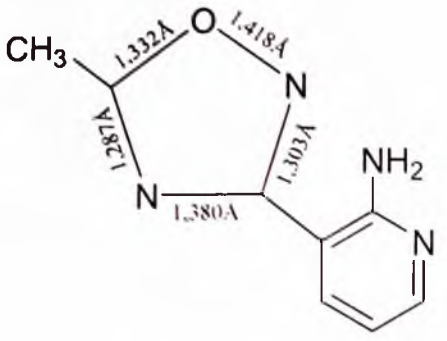
1,2,4-Oxađiazole biểu hiện tính thơm tương đối yếu. Giản đồ phân tử dưới đây cho thấy rằng 1,2,4-oxađiazole không thể tham gia phản ứng thế electrophin, vì cả hai nguyên tử cacbon đều mang điện tích dương:



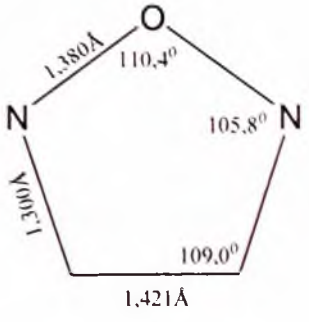
Các số liệu về góc hóa trị cho thấy rằng 1,2,4-oxađiazole không phải là một ngũ giác đều:



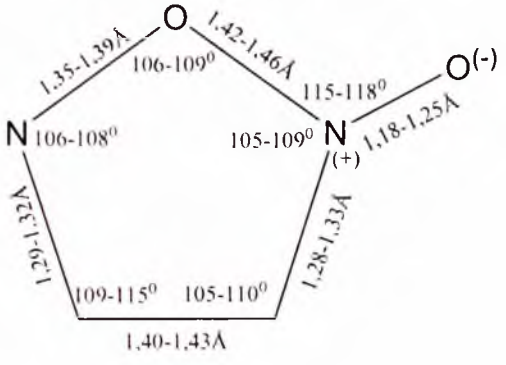
Tính thơm rất kém của 1,2,4-oxađiazole còn biểu hiện ở giá trị độ dài liên kết. Chẳng hạn, trong hợp chất 3-(2-amino-3-piriđyl)-5-metyl-1,2,4-oxađiazole, trong khi các liên kết C–N ở nhóm piriđyl có độ dài bình thường của một vòng thơm (1,333 và 1,348Å) thì độ dài của các liên kết liên kết C^3–N^2 và C^5–N^4 lại ngắn hơn nhiều.



1,2,5-Oxađiazole hay *furazan* là một dị vòng biểu hiện tính thơm, có cấu trúc đối xứng. *N*-Oxit của 1,2,5-oxađiazole có tên là *furoxan* và không còn tính đối xứng nữa.



Furazan

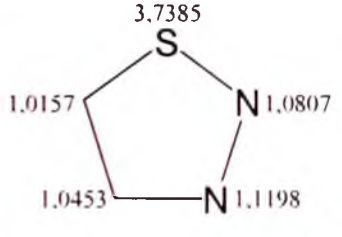


Furoxan

2.4.6.3 1,2,3-Thiađiazole

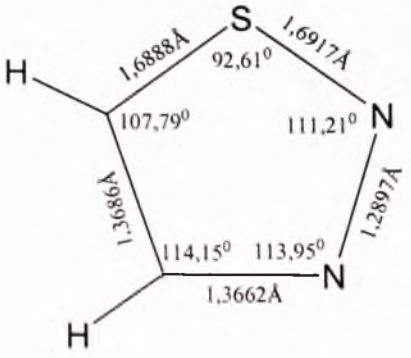
1,2,3-Thiađiazole có ba dị tử liên tiếp trong vòng năm cạnh. Đây là một hợp chất thơm bền vững.

Các tính toán mật độ electron π theo phương pháp MO LCAO đều ghi nhận điện tích dương ở các nguyên tử S, C^4 và C^5 còn điện tích âm ở N^2 cao hơn ở N^3, do đó không thể dự đoán được các trung tâm phản ứng chính trong vòng 1,2,3-thiađiazole. Những tính toán mật độ electron sau này theo phương pháp *Hartree-Fock*, có tính đến sự tham gia của obitan *d* cho kết quả ghi trên giản đồ sau:



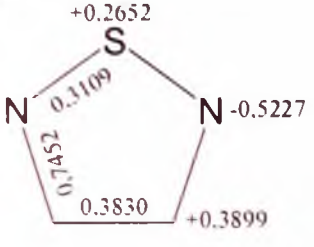
Sự phân bố mật độ electron như trên cho phép dự đoán hai trung tâm phản ứng quan trọng là nguyên tử N^3 và nguyên tử S.

Bằng phương pháp phổ vi sóng, người ta đã xác định được các độ dài liên kết và các góc hóa trị của phân tử 1,2,3-thiađiazole:

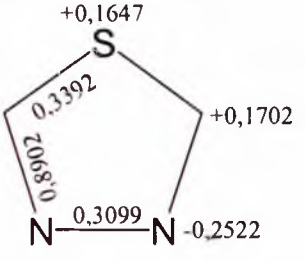


2.4.6.4 1,2,5-Thiađiazole và 1,3,4-thiađiazole

Đây là hai thiađiazole đối xứng kiểu C_{2v}. Tính toán mật độ electron π trong phân tử theo phương pháp trường tự hợp cho kết quả ghi trên các giản đồ phân tử:

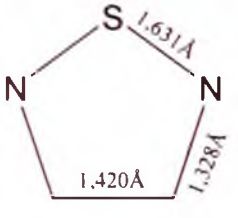


1,2,5-Thiađiazole



1,3,4-Thiađiazole

Từ năm 1963, người ta đã xác định được độ dài của các liên kết trong phân tử 1,2,5-thiađiazole và 1,3,4-thiađiazole bằng phương pháp phổ vi sóng:

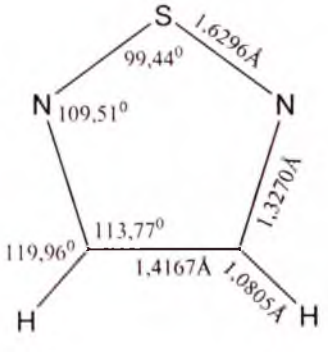


1,2,5-Thiađiazole

1,3,4-Thiađiazole

Liên kết S-C^2 của 1,3,4-thiađiazole có độ dài gần với liên kết tương ứng của thiophen, còn 1,2,5-thiađiazole lại có liên kết C^3–C^4 gần với thiophen hơn.

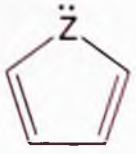
Về sau, với phương pháp phổ vi sóng cải tiến đã xác định được góc hóa trị và độ dài liên kết chính xác hơn cho 1,2,5-thiađiazole như sau:



2.5 TÍNH DƯ THỪA VÀ TÍNH THIẾU HỤT ELECTRON π CỦA CÁC DỊ VÒNG

2.5.1 Khái niệm về hệ dị vòng có tính dư thừa và tính thiếu hụt electron π

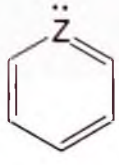
Hệ dị vòng dư thừa electron π là những hệ mà số electron π và *p* trong hệ thơm nhiều hơn số nguyên tử mắt vòng. Điển hình của các hệ này là các dị vòng thơm năm cạnh chứa một dị tử:



Z : NH, O, S, Se, ...

Ở đây số electron π và *p* trong hệ thơm bằng 6, trong khi đó số nguyên tử mắt vòng chỉ là 5.

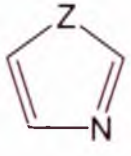
Hệ dị vòng thiếu hụt electron π là những hệ mà dị nguyên tử có độ âm điện lớn hơn cacbon, đóng góp một electron π cho hệ thơm và trở nên thiếu hụt electron. Tiêu biểu là các hệ vòng thơm sáu cạnh bao gồm piriđin, ion piryli và ion thiopiryli:



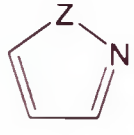
Z : N, $O^{(+)}$, $S^{(+)}$, ...

Xét về khả năng phản ứng, thường các dị vòng dư thừa electron π dễ tham gia các phản ứng electrophin, trong khi các dị vòng thiếu hụt electron π dễ tham gia các phản ứng thế nucleophin.

Các azole có công thức chung:



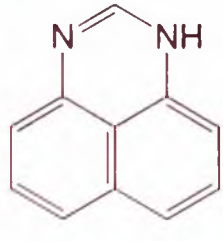
và



Z : NH, O, S, ...

Chúng không biểu hiện rõ rệt tính dư thừa và tính thiếu hụt electron π, nên khả năng phản ứng thế electrophin và thế nucleophin đều giảm.

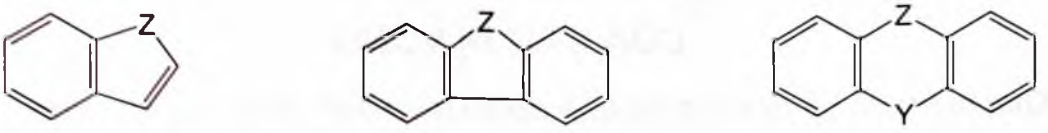
Trái lại, có những dị vòng như perimiđin (chứa 14 electron π và *p* trên 13 nguyên tử mạch vòng) khả năng phản ứng electrophin và nucleophin đều cao:



2.5.2 Các hệ dị vòng có tính dư thừa electron π

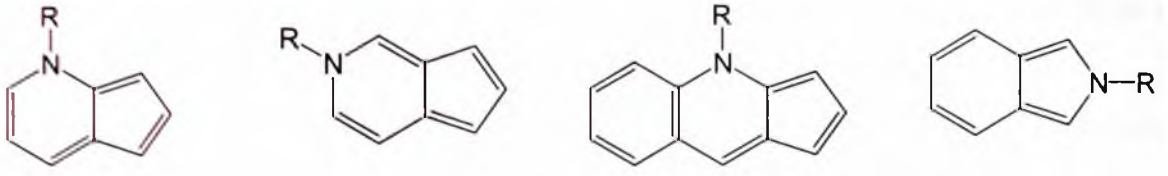
• *Hệ đơn vòng năm cạnh chứa một dị tử*: đây là hệ đơn giản và quan trọng nhất, bao gồm: pirole, furan, thiophen và các chất tương đồng.

• *Các dẫn xuất benzo của các dị vòng trên*, trong đó dị nguyên tử không nằm ở chỗ giáp giữa hai vòng:



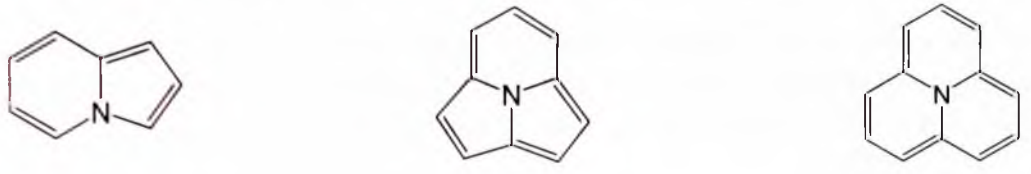
Z và Y : NH, O, S, ...

• *Các hệ có cấu trúc kiểu quinoit :*



1-Pirindin 2-Pirindin Quinindin Isoindole

• *Các hệ chứa dị nguyên tử ở chỗ giáp giữa 2-3 vòng*. Thí dụ:



Indolizin [3.2.2]Xiclazin [3.3.3]Xiclazin

• *Các hệ chứa septet electron π*, cụ thể là các dẫn xuất oxo-, thioxo- và imino- của các hệ aza thơm:

Z : O, S, NH, ...

2.5.3 So sánh tính dư thừa electron π của các hệ dị vòng

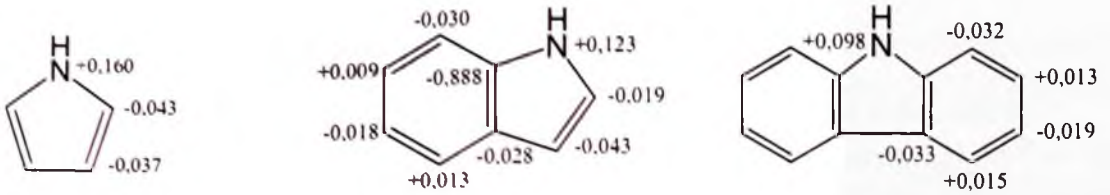
Để đánh giá mức độ dư thừa electron π của các hệ dị vòng, người ta có thể dựa vào thế ion hóa, khả năng tạo phức chuyển dịch điện tích,... song đơn giản nhất là so sánh điện tích âm trung bình ở mỗi nguyên tử mắt vòng (trên cơ sở coi benzen làm chuẩn, mỗi nguyên tử cacbon có điện tích bằng không) kết hợp với các tính toán cơ lượng tử.

2.5.3.1 Dãy pirole-indole-carbazole

Dị vòng :	Pirole	Indole	Cacbazole
Số electron π, *n* / Số nguyên tử mắt vòng	6/5	10/9	14/13

Chiều biến đổi tính dư thừa : ⟶ giảm dần

Kết luận trên được xác nhận bằng các kết quả tính cơ lượng tử. Chẳng hạn, các số liệu về điện tích tính theo phương pháp trường tự hợp như sau:

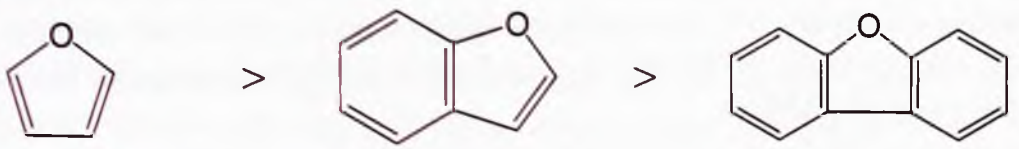


Từ đó suy ra điện tích electron π có hiệu lực:

		Pirole	Indole	Cacbazole
Tính trung bình cho tất cả cacbon của toàn hệ	:	-0,040	-0,015	-0,008
Tính trung bình chỉ cho cacbon của dị vòng năm cạnh	:	-0,040	-0,024	-0,013

Như vậy, các kết quả đều xác nhận rằng tính dư thừa electron π giảm theo trình tự : pirole > indole > carbazole.

Khảo sát dãy furan, benzofuran và dibenzofuran cũng thu được kết quả tương tự về trình tự giảm dần tính dư thừa electron π :



2.5.3.2 Dãy pirole - furan - thiophen

Đối với dãy dị vòng này, cách tính đơn giản không giúp được việc so sánh. Các phương pháp tính như PPP, PPDP-2, MO-*Hückel*,... tuy cho các kết quả khác nhau đôi chút, song đều cho rút ra cùng một kết luận về trình tự giảm dần tính dư thừa electron π. Chẳng hạn, theo phương pháp PPP, điện tích electron π ở 3 dị vòng trên như sau:

Dị vòng	C_α	C_β	Trung bình
Pirole	-0,080	-0,041	-0,060
Furan	-0,059	-0,012	-0,035
Thiophen	-0,069	-0,029	-0,049

Kết luận về trình tự giảm dần tính dư thừa electron π :

Pirole > Thiophen > Furan

2.5.3.3 Dãy pirole - imiđazole - pirazole - piriđin

Phù hợp với dự đoán trên cơ sở thuyết chuyển dịch electron, các kết quả tính toán theo phương pháp MO-*Hückel* đều cho thấy rằng pirole, imiđazole và pirazole là những dị vòng có tính dư thừa electron π với trình tự giảm dần, còn piriđin có tính thiếu hụt electron π. Thí dụ điện tích trung bình cho cacbon tính theo PPDP-2 như sau:

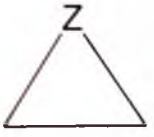
-0,097 -0,075 -0,043 +0,036

2.6 CẤU TRÚC CỦA DỊ VÒNG NO

Cấu trúc của các dị vòng no có nhiều nét tương tự với các hiđrocacbon vòng no tương ứng về hình dạng của vòng và về liên kết trong vòng. Tuy nhiên, cấu trúc của dị vòng no phức tạp hơn nhiều vì sự có mặt của dị tử (N, O, S,...) với độ âm điện lớn hơn cacbon, và nhất là do cặp electron không liên kết của nguyên tử này.

2.6.1 Cấu trúc của dị vòng no ba cạnh

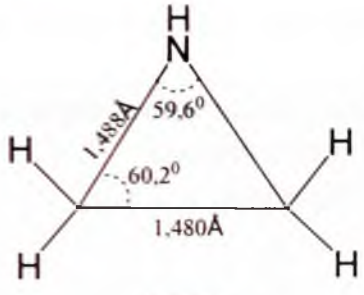
Đại diện cho nhóm dị vòng này là aziridin, oxiran và thiiran:



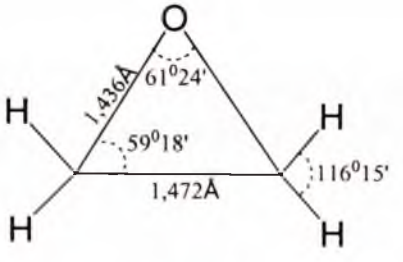
Z = NH, O, S, ...

Cả ba dị vòng này đều có cấu trúc phẳng. Đặc điểm nổi bật trong cấu trúc của chúng là sức căng góc (hay là sức căng *Baeyer*) và tác động của nó. Ta biết rằng góc hóa trị bình thường của một nguyên tử Csp^3 là $109^0 28'$, thế nhưng góc CZC và CCC của các dị vòng ba cạnh thường chỉ khoảng 60^0, như vậy là góc bị ép rất nhiều gây nên sức căng góc. Tính toán cho thấy, nếu góc bị ép 10^0 thì sức căng chỉ là khoảng 4 kJ/mol, song nếu bị ép 20^0 thì sức căng phải khoảng 16 kJ/mol.

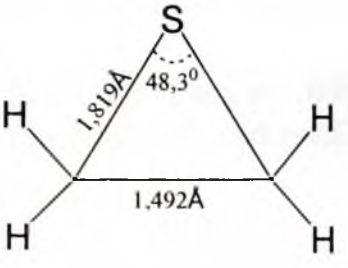
Kích thước hình học của các phân tử aziridin, oxiran và thiiran được mô tả trên các giản đồ sau:



Aziridin

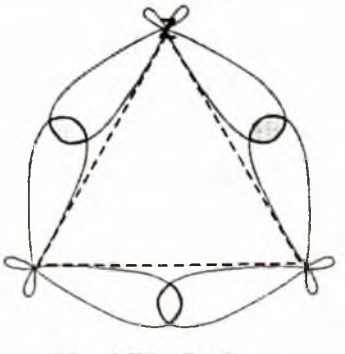


Oxiran



Thiiran

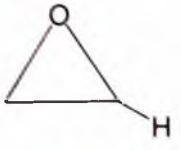
Các liên kết tạo nên dị vòng no ba cạnh được hình thành không phải bằng các obitan sp^3 bình thường mà là các obitan có đặc tính obitan *p* nhiều hơn. Nói khác đi, các liên kết này được hình thành bởi sự xen phủ bên (chỉ một bên), do đó liên kết có dạng cong như hình quả chuối:



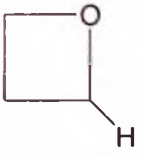
Z = NH, O, S,....

Sự khác biệt về bản chất liên kết trong dị vòng no ba cạnh so với liên kết đơn cacbon-cacbon bình thường biểu hiện không những ở khả năng phản ứng mở vòng rất cao mà còn ở các tính chất khác nữa, trong đó có các tính chất phổ sau đây:

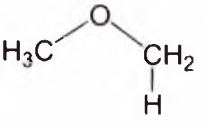
Một là, hằng số tương tác ^{13}C-H trên phổ NMR. Hằng số này tăng từ hợp chất mạch hở sang hợp chất dị vòng bốn cạnh rồi đến dị vòng ba cạnh, nhất là dị vòng ba cạnh không no:



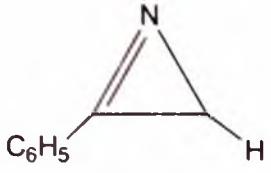
176 Hz



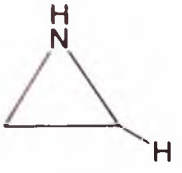
148 Hz



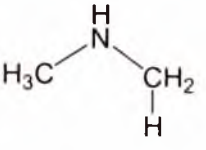
140 Hz



178 Hz



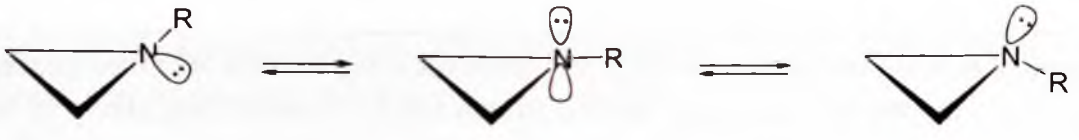
168 Hz



132 Hz

Hai là, dao động hóa trị $\nu_{C=N}$ và $\nu_{C=O}$ tăng mạnh khi có mặt các nhóm C=N, C=O trong hợp chất dị vòng ba cạnh. Trong khi $\nu_{C=N}$ của các imin bình thường không có sức căng chỉ bằng ~1650cm^{-1} thì $\nu_{C=N}$ của 2*H*-aziridin là 1800cm^{-1} (trong CCl_4). Tương tự như vậy, trong khi $\nu_{C=O}$ của amit không có sức căng là ~1680cm^{-1} thì $\nu_{C=O}$ α-lactam aziridinon là 1830 - 1860 cm^{-1}, còn của β-lactam azetidinon là 1745 -1765cm^{-1}.

Nếu như amin bậc hai mạch hở có hai dạng hình tháp chuyển hóa lẫn nhau một cách rất dễ dàng vì chỉ cần vượt qua một hàng rào năng lượng rất thấp là 25 kJ/mol thì đối với aziridin năng lượng đó lớn gấp ~3 lần, cụ thể là 72 kJ/mol.



Hàng rào năng lượng đó phụ thuộc nhiệt độ và bản chất của nhóm R. Thí dụ:

R	Năng lượng (kJ/mol)	Nhiệt độ (^{0}C)
H	72	68
CH_2CH_3	81	108
C_6H_5	49	-40
$CON(CH_3)_2$	41	-86
$COOCH_3$	30	-138

2.6.2 Cấu trúc của các dị vòng no bốn và năm cạnh

Các công thức chung:

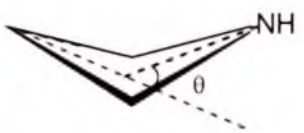
và

Z = NH, O, S, ...

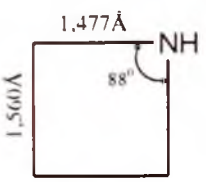
2.6.2.1 Dị vòng no bốn cạnh

Các dị vòng bốn cạnh có cấu trúc hình cánh bướm tương tự xiclobutan. Hai dạng hình cánh bướm của azetidin chuyển hóa lẫn nhau một cách dễ dàng vì chỉ cần vượt qua hàng rào năng lượng rất nhỏ; dạng có liên kết N–H *equatorial* bền hơn dạng *axial*:

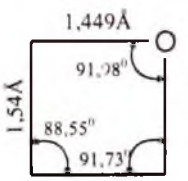
Thật ra, vòng azetidin gần như phẳng, vì góc θ nói lên mức độ lệch nhau của hai cánh bướm chỉ bằng 15^0:



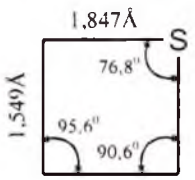
Có thể nói rằng, cả ba dị vòng no bốn cạnh khảo sát ở đây đều là tứ giác không đều và không phẳng. Độ dài liên kết và góc hóa trị của các dị vòng đó đã được xác định như sau:



Azetiđin



Oxetan



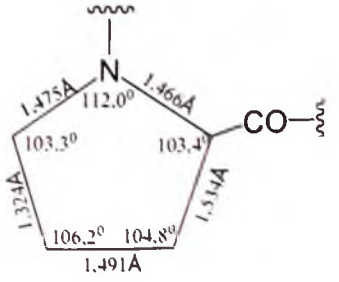
Thietan

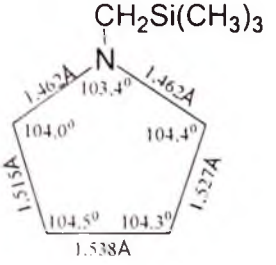
2.6.2.2 Dị vòng no năm cạnh

Các dị vòng no năm cạnh cũng không phẳng. Chẳng hạn, các kết quả phân tích phổ hồng ngoại, momen lưỡng cực, vi sóng, phổ ^{1}H-NMR cùng với tính toán theo phương pháp *ab initio* đều đi đến kết luận rằng tetrahiđrofuran tồn tại ở mười dạng phong bì và mười dạng nửa ghế hay là xoắn. Trong cấu dạng phong bì, một trong các nguyên tử mắt vòng đi ra khỏi mặt phẳng của bốn nguyên tử còn lại. Bằng phương pháp nhiễu xạ electron, người ta đã xác định được độ dài liên kết và góc hóa trị của các dị vòng năm cạnh sau đây:

Z	O	S	Se
Độ dài liên kết (Å)			
C–Z	1,428	1,839	1,975
C–C	1,535	1,536	1,538
Góc liên kết (độ)			
CZC	106,4-110,6	93,4	89,1
ZCC	103,7-107,5	106,1	105,8
CCC	100,3-104,4	105,0	106,0

Khảo sát cấu trúc của piroliđin là một vấn đề phức tạp, khó khăn. Người ta đã xác định độ dài liên kết và góc liên kết cho vòng piroliđin khi có mặt trong các peptit chứa prolin và các đại lượng tương tự của *N*-(trimetylsilylmetyl)piroliđin (tinh thể ở -90^0C):





Đối với 1,3-đioxolan và 1,3-oxathiolan có nhiều cấu dạng, sau đây là các cấu dạng bền nhất của hai hợp chất này:

2.6.3 Cấu trúc của dị vòng no sáu cạnh

2.6.3.1. Dị vòng no sáu cạnh chứa một dị tử

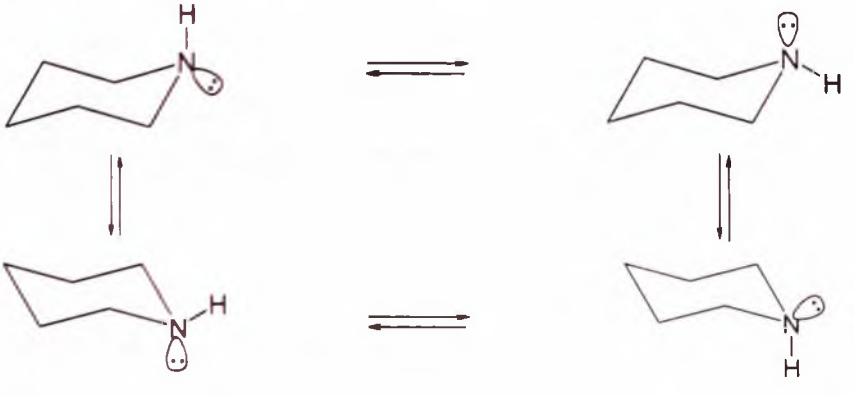
Ta biết rằng xiclohexan có các cấu dạng ghế, thuyền, xoắn và nửa ghế, trong đó dạng ghế mới là dạng bền.

Tương tự xiclohexan, tetrahiđropiran cũng có các cấu dạng như vậy, nhưng vì trong vòng có dị tử oxigen nên số lượng mỗi dạng đều nhiều hơn ở xiclohexan, cụ thể là: 2 dạng ghế (C1 và 1C), 6 dạng thuyền (B1 ÷ B6), 6 dạng xoắn (S1 ÷ S6) và 12 dạng nửa ghế (H1 ÷ H12). Tuy vậy, các dạng bền là C1 và 1C:

Năng lượng cần thiết cho sự chuyển hóa giữa hai dạng trên là 41,4 kJ/mol, ở -65°C.

Vấn đề cấu dạng của tetrahiđrothiopiran cũng tương tự như ở tetrahiđropiran. Hàng rào năng lượng chuyển hóa giữa hai dạng ghế là 37,7 kJ/mol:

Piperiđin có nhiều cấu dạng ghế hơn tetrahiđropiran vì bên cạnh sự nghịch đảo vòng còn xảy ra sự nghịch đảo tứ diện ở nguyên tử nitrogen:



Các cấu dạng chứa N-H *equatorial* và *axial* có độ bền khác nhau. Trong trường hợp của *N*-metylpiperiđin, sự chênh lệch về năng lượng giữa hai cấu dạng *equatorial* (bền hơn) và *axial* (kém bền) là 11,3 kJ/mol.

Sự ưu tiên của cấu dạng có nhóm ankyl *equatorial* còn cặp electron *axial* ở nguyên tử nitrogen cũng biểu hiện phần nào ở trường hợp của quinolizidin: cấu dạng transoit bền hơn cấu dạng cisoit chừng 19 kJ/mol:

Dạng bền hơn

Tình hình tương tự đối với hai cấu dạng của *cis*-đecahiđroquinolin tuy rằng sự chệnh lệch về năng lượng chỉ bằng 4,4 kJ/mol :

Dạng bền hơn

2.6.3.2. Dị vòng no sáu cạnh chứa hai dị tử

a) *1,4-Đioxan*

Tương tự xiclohexan, phân tử 1,4-đioxan không phẳng và tồn tại chủ yếu ở cấu dạng ghế:

C1 1C

Thực vậy, khảo sát phổ ^{1}H-NMR của 2,3,5,6-tetrađeuterio-1,4-đioxan có chứa một nguyên tử ^{13}C cho thấy rằng ở nhiệt độ thấp tồn tại hai dạng có hằng số tương tác spin-spin khác nhau :

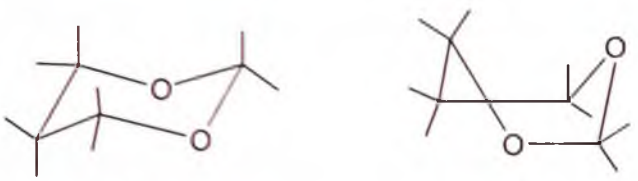
J_{ee} = 1,0 Hz J_{aa} = 11,7 Hz

Năng lượng cần để chuyển dạng này sang dạng kia ở -93,6^{0}C tính được là 40,7 kJ/mol.

b) *1,3-Đioxan*

• Bản thân 1,3-đioxan cũng tồn tại chủ yếu ở dạng ghế với sự nghịch đảo vòng được xác nhận bằng phổ ^{1}H-NMR :

Tuy nhiên, đối với một số dẫn xuất của 1,3-đioxan, ngoài cấu dạng ghế còn có cấu dạng thuyền. Trong trường hợp này, dùng phép sắc kí người ta đã phân lập được các đồng phân lập thể rồi xác định cấu trúc bằng phổ NMR. Đồng phân có nhiệt độ sôi thấp là dạng *trans* thì tồn tại ở dạng "ghế" (A), còn đồng phân có nhiệt độ sôi cao là dạng *cis* và tồn tại ở dạng thuyền (B):



(A) (B)

Điều này được xác nhận bằng cách so sánh μ tính được và μ đo được của hợp chất 2,5-đimetyl-5-(1-metoxietyl)-1,3-đioxan.

• Tương tự metylxiclohexan, các metyl-1,3-đioxan cũng tồn tại ở dạng ghế theo một cân bằng, trong đó cấu dạng *e*-metyl bền hơn cấu dạng *a*-metyl.

Đối với 2-metyl-1,3-đioxan sự chênh lệch về độ bền là 16,6 kJ/mol ở 25^{0}C :

Trong khi đó, sự chênh lệch về độ bền giữa hai cấu dạng *e* và *a* của 5-metyl-1,3-đioxan cũng ở 25^{0}C chỉ là 3,3 kJ/mol, tức là còn thấp hơn cả trường hợp metylxiclohexan (~ 7 kJ/mol) :

3 TÍNH CHẤT VẬT LÍ CỦA DỊ VÒNG

3.1 TÍNH CHẤT VẬT LÍ THÔNG THƯỜNG

3.1.1 Nhiệt độ sôi, nhiệt độ nóng chảy và ảnh hưởng của dị nguyên tử 77
3.1.2 Nhiệt độ sôi, nhiệt độ nóng chảy và ảnh hưởng của nhóm thế 80
3.1.3 Tính tan và ảnh hưởng của dị nguyên tử 83
3.1.4 Tính tan và ảnh hưởng của nhóm thế 84

3.2 PHỔ TỬ NGOẠI VÀ PHỔ HỒNG NGOẠI

3.2.1 Phổ tử ngoại 85
3.2.1.1 Dị vòng thơm sáu cạnh 86
3.2.1.2 Dị vòng thơm năm cạnh 89
3.2.2 Phổ hồng ngoại 91
3.2.2.1 Dị vòng thơm sáu cạnh 91
3.2.2.2 Dị vòng thơm năm cạnh 92

3.3 PHỔ CỘNG HƯỞNG TỪ HẠT NHÂN

3.3.1 Phổ cộng hưởng từ proton 95
3.3.1.1 Dị vòng thơm sáu cạnh 95
3.3.1.2 Dị vòng thơm năm cạnh 96
3.3.1.3 Dị vòng không thơm 99
3.3.2 Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C 100
3.3.2.1 Dị vòng thơm sáu cạnh 100
3.3.2.2 Dị vòng thơm năm cạnh 102
3.3.2.3 Dị vòng không thơm 103

3.4 PHỔ KHỐI LƯỢNG

3.4.1 Phổ khối lượng của dị vòng sáu cạnh 104
3.4.1.1 Các khuynh hướng phân mảnh phổ biến 104
3.4.1.2 Dị vòng sáu cạnh chứa nitrogen 105
3.4.1.3 Dị vòng sáu cạnh chứa oxigen hoặc lưu huỳnh 109
3.4.2 Phổ khối lượng của dị vòng năm cạnh 111
3.4.2.1 Nhận xét chung và các khuynh hướng phân mảnh phổ biến 111
3.4.2.2 Dị vòng năm cạnh chỉ chứa nitrogen 113
3.4.2.3 Dị vòng năm cạnh chứa oxigen 115
3.4.2.4 Dị vòng năm cạnh chứa lưu huỳnh 118

Cũng như các hợp chất cacboxiclic, tính chất vật lí của các dị vòng rất đa dạng, không những thế còn có phần phức tạp hơn.

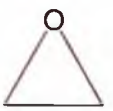
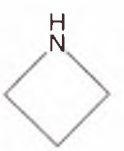
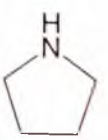
Chương này chỉ khảo sát một số tính chất vật lí thông thường mà quan trọng (nhiệt độ sôi, nhiệt độ nóng chảy, tính tan) và một số tính chất phổ rất cơ bản (phổ tử ngoại, hồng ngoại, cộng hưởng từ hạt nhân và khối phổ). Đối với mỗi loại tính chất vật lí được khảo sát, trọng tâm là vấn đề mối quan hệ giữa cấu trúc và tính chất.

3.1 TÍNH CHẤT VẬT LÍ THÔNG THƯỜNG

Giữa các hợp chất dị vòng và các hợp chất cacboxiclic tương ứng có mối liên hệ nhất định về các tính chất vật lí thông thường như nhiệt độ sôi, nhiệt độ nóng chảy, tính tan trong nước, v.v... Trừ một số trường hợp ngoại lệ, khi chuyển từ hợp chất cacboxiclic sang hợp chất dị vòng các tính chất đó đều tăng ít nhiều. Đó là do sự có mặt của dị nguyên tử làm biến đổi sự phân cực của phân tử và có thể là nguyên nhân hình thành liên kết hiđrogen giữa các phân tử dị vòng hoặc giữa dị vòng với dung môi.

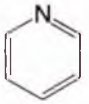
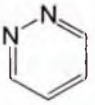
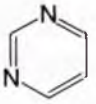
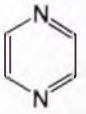
3.1.1 Nhiệt độ sôi, nhiệt độ nóng chảy và ảnh hưởng của dị nguyên tử

3.1.1.1 *Thay thế một nhóm $-CH_2-$ trong phân tử xicloankan bằng dị nguyên tử làm cho nhiệt độ sôi tăng lên.* Thí dụ:

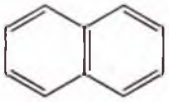
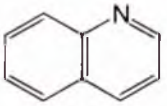
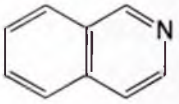
Hợp chất :				
Nhiệt độ sôi (^{0}C) :	-33	11	56	56
Hợp chất :				
Nhiệt độ sôi (^{0}C) :	12	48	94/752 mmHg	63/748 mmHg
Hợp chất :			–	
Nhiệt độ sôi (^{0}C) :	49	66		88

Nguyên nhân của sự biến đổi nhiệt độ sôi nêu trên có thể là do sự tăng momen lưỡng cực (trường hợp nguyên tử oxigen, ...), sự tăng phân tử khối (trường hợp nguyên tử lưu huỳnh) và khả năng hình thành liên kết hiđrogen liên phân tử (trường hợp nhóm –NH–).

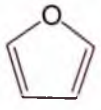
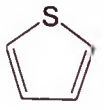
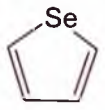
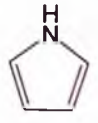
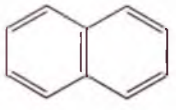
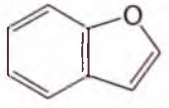
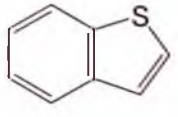
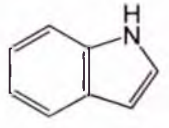
3.1.1.2 *Thay thế nhóm =CH– trong vòng benzen bằng nguyên tử nitrogen =N–, thường gọi là "nitrogen-piriđin", làm cho nhiệt độ sôi tăng lên chủ yếu vì làm tăng sự phân cực của phân tử, trong khi đó nhiệt độ nóng chảy thường giảm đi vì tính đối xứng bị vi phạm.* Thí dụ:

Hợp chất :					
Nhiệt độ sôi (^{0}C) :	80	115	208	124	123
Nhiệt độ nóng chảy (^{0}C) :	5,5	-42	-6,4	22,5	57

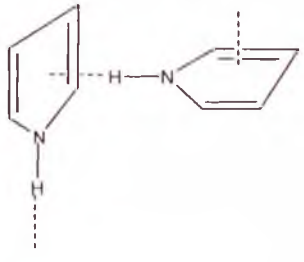
Quy luật trên cũng tìm thấy ở các benzopiriđin:

Hợp chất :			
Nhiệt độ sôi (^{0}C) :	218	238	241
Nhiệt độ nóng chảy (^{0}C) :	80	-15	24

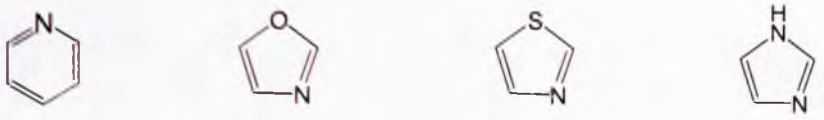
3.1.1.3 *Thay thế nhóm –CH=CH– trong vòng benzen bằng dị nguyên tử gây nên những hiệu ứng khác nhau về nhiệt độ sôi: thay –CH=CH– bằng –O– làm giảm mạnh chừng 40^{0}C* (nguyên nhân chưa hoàn toàn sáng tỏ), *thay bằng –S– chỉ làm tăng ít* (chủ yếu do tăng phân tử khối), *thay bằng –Se– làm tăng đáng kể* (cùng vì phân tử khối tăng), *còn -NH- làm tăng mạnh* (chủ yếu nhờ liên kết hiđrogen liên phân tử).

Hợp chất :					
Nhiệt độ sôi (^{0}C)	80	32	84	112	131
Hợp chất :					
Nhiệt độ sôi (^{0}C)	218	174	222	254	

Trong trường hợp dị vòng thơm chỉ có nhóm –NH–, liên kết hiđrogen rất yếu xuất hiện giữa nhóm này với hệ electron π của dị vòng thơm cũng làm cho nhiệt độ sôi tăng lên:

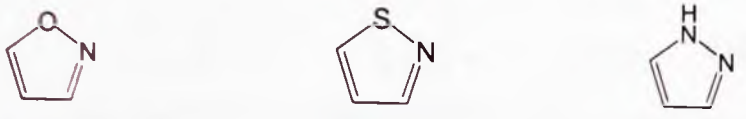


3.1.1.4 *Khi trong vòng thơm đã có sẵn nguyên tử nitrogen-piriđin, sự thay thế nhóm –CH=CH– bằng các dị nguyên tử như –O–, –S–, –NH–, ... cũng gây hiệu ứng đối với nhiệt độ sôi tương tự như quy tắc ở mục 3.1.1.3.* Thí dụ:

Hợp chất : 

Nhiệt độ sôi (^{0}C) : 115 69 117 256

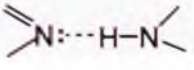
Vị trí tương hỗ của hai dị nguyên tử trong dị vòng cũng có ảnh hưởng đến nhiệt độ sôi. Chẳng hạn, so sánh nhiệt độ sôi của ba 1,3-azole ở trên với các 1,2-azole tương ứng dưới đây:

Hợp chất : 

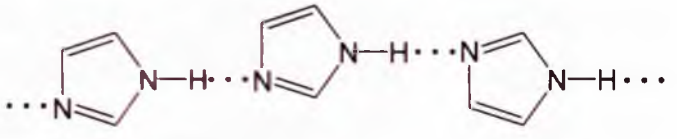
Isoxazole Isothiazole Pirazole

Nhiệt độ sôi (^{0}C) : 95 114 185

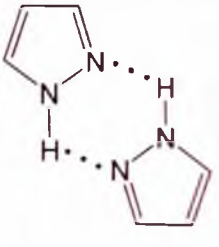
Đáng chú ý là imidazole và pirazole đều có nhiệt độ sôi cao hơn hẳn các chất tương đồng chứa oxigen hoặc lưu huỳnh, vì hai chất này đều có liên kết hiđrogen liên phân tử bền vững giữa nguyên tử nitrogen-piriđin và nhóm –NH–:

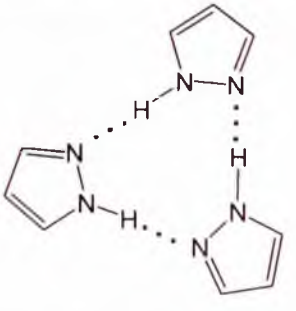


Tuy vậy, imiđazole có nhiệt độ sôi cao hơn pirazole tới 71^0, đó là nhờ liên kết hiđrogen imidazole tạo nên "polime" gồm những ~20 phân tử:



Trong khi đó, pirazole chỉ tạo nên "đime" và "trime" nhờ liên kết hiđrogen:

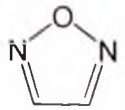
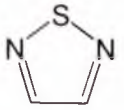
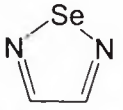
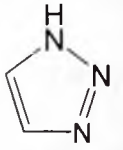
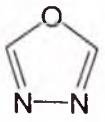
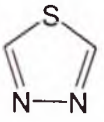




3.1.1.5 *Đưa thêm một vài nguyên tử nitrogen-piriđin (=N–) vào vòng azole thường làm tăng nhiệt độ sôi và làm xuất hiện nhiều chất rắn hơn; ảnh hưởng này phụ thuộc rõ rệt vào vị trí tương hỗ của các dị tử.* Thí dụ:

Hợp chất :

1,2,4-Oxadiazole 1,2,4-Thiadiazole 1,2,4-Triazole Tetrazole

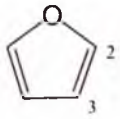
Nhiệt độ sôi (^{0}C):	87	121	260	-
(Nhiệt độ nóng chảy):	-	-	(121)	(156)
Hợp chất :				
	1,2,5-Oxadiazole	1,2,5-Thiadiazole	1,2,5-Selenadiazole	1,2,3-Triazole
Nhiệt độ sôi (^{0}C) :	98	94	138	206
(Nhiệt độ nóng chảy):	(-28)	-	(21)	(23)
Hợp chất :				
	1,3,4-Oxadiazole	1,3,4-Thiadiazole		
Nhiệt độ sôi (^{0}C) :	150	-		
(Nhiệt độ nóng chảy):	-	(43)		

3.1.2 Nhiệt độ sôi, nhiệt độ nóng chảy và ảnh hưởng của nhóm thế

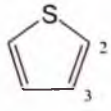
3.1.2.1 *Thay thế H ở =CH– của dị vòng thơm bằng CH_3 và CH_2CH_3 luôn luôn làm tăng nhiệt độ sôi 20 - 30^{0}C (đối với nhóm CH_3) và 50 - 60^{0}C (đối với nhóm CH_2CH_3). Trái lại thay thế H ở –NH– luôn luôn làm giảm nhiệt độ sôi.*

Thí dụ nhiệt độ sôi, ^{0}C (trong dấu móc đơn là nhiệt độ nóng chảy):

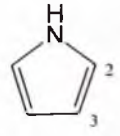
Benzen	
H	80
CH_3	111
C_2H_5	136



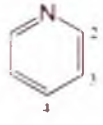
Furan	
H	31
2-CH_3	64
3-CH_3	65
2-C_2H_5	92
3-C_2H_5	-



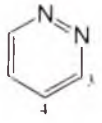
Thiophen	
H	84
2-CH_3	113
3-CH_3	115
2-C_2H_5	133
3-C_2H_5	135



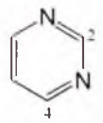
Pirole	
H	131
2-CH_3	148
3-CH_3	158
2-C_2H_5	181
1-CH_3	114



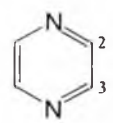
Piridin	
H	115
2-CH_3	128
3-CH_3	144
4-CH_3	145
2-C_2H_5	148



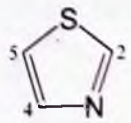
Piridazin	
H	208
3-CH_3	215
4-CH_3	225
-	-
-	-



Pirimidin	
H	124
2-CH_3	138
4-CH_3	141
5-CH_3	153
-	-

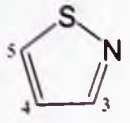


Pirazin	
H	123
2-CH_3	135
2-C_2H_5	153
-	-
-	-



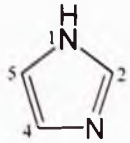
Thiazole

H	117
2-CH_3	128
4-CH_3	133
5-CH_3	141
2-C_2H_5	158
5-C_2H_5	(142)



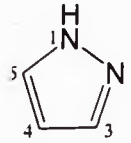
Isothiazole

H	114
3-CH_3	134
4-CH_3	146
5-CH_3	142
	-
	-



Imiđazole

H	256 (90)
2-CH_3	256 (141)
4-CH_3	264 (56)
1-CH_3	199
1-C_2H_5	226
2-C_2H_5	– (80)

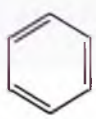


Pirazole

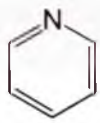
H	185
3-CH_3	205
4-CH_3	207
1-CH_3	127
1-C_2H_5	137
3-C_2H_5	209

3.1.2.2 *Trong khi phần lớn các este etylic là những chất lỏng, thì tất cả các axit cacboxylic và cacboxamit là những chất rắn, do có liên kết hiđrogen liên phân tử. Đặc biệt, khi dị vòng có chứa nitrogen-piriđin, nhiệt độ nóng chảy của axit và amit là rất cao.*

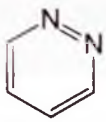
Thí dụ nhiệt độ sôi (^{0}C) và nhiệt độ nóng chảy (ghi trong móc đơn):



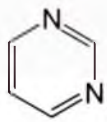
COOEt	211
COOH	(122)
$CONH_2$	(130)
–	
–	
–	



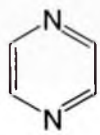
2-COOEt	243
2-COOH	(137)
2-$CONH_2$	(107)
3-COOEt	223
3-COOH	(235)
3-$CONH_2$	(129)



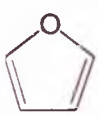
3-COOEt	(68)
3-COOH	(200)
3-$CONH_2$	(182)
4-COOEt	255
4-COOH	(240)
4-$CONH_2$	(191)



–	
2-COOH	(270)
4-COOH	(240)
5-COOEt	(38)
5-COOH	(270)
5-$CONH_2$	(212)

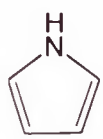


2-COOEt	(50)
2-COOH	(229)
2-$CONH_2$	(189)
–	
–	
–	

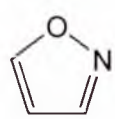


2-COOEt	(34)
2-COOH	(133)
2-$CONH_2$	(142)
3-COOEt	179
3-COOH	(122)
3-$CONH_2$	(168)

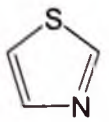
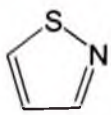
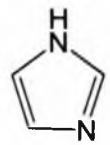
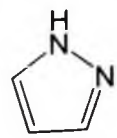
2-COOEt	218
2-COOH	(129)
2-$CONH_2$	(180)
3-COOEt	208
3-COOH	(138)
3-$CONH_2$	(178)



2-COOEt	39
2-COOH	(205)
2-$CONH_2$	(174)
3-COOEt	(78)
3-COOH	(148)
3-$CONH_2$	(152)



3-COOEt	–
3-COOH	(149)
3-$CONH_2$	(134)
5-COOEt	–
5-COOH	(149)
5-$CONH_2$	(174)

2-COOEt (48)	3-COOEt 290	2-COOEt -	1-COOEt 213
2-COOH (102)	3-COOH (135)	2-COOH (164)	1-COOH (103)
2-$CONH_2$ 118	3-$CONH_2$ (154)	4-COOEt (157)	1-$CONH_2$ (141)
4-COOEt (52)	4-COOEt 174	4-COOH (275)	3-COOEt 160
4-COOH (196)	4-COOH (161)	4-$CONH_2$ (215)	3-COOH (214)
4-$CONH_2$ (150)	4-$CONH_2$ (192)	–	3-$CONH_2$ (148)
5-COOEt 217	5-COOEt -	–	4-COOEt (79)
5-COOH (218)	5-COOH (201)	–	4-COOH (278)
5-$CONH_2$ (186)	5-$CONH_2$ (172)	–	4-$CONH_2$ –

3.1.2.3 *Các hợp chất dị vòng thơm chứa nhóm OH, SH hoặc NH_2 thường là những chất rắn có nhiệt độ nóng chảy tương đối cao, trong khi đó các dẫn xuất metoxi, metylsunfanyl và đimetylamino lại thường là những chất lỏng. Sự khác biệt đó liên quan với khả năng có hay không có liên kết hiđrogen liên phân tử.*

Các dẫn xuất clo thường là những chất lỏng có nhiệt độ sôi gần với các dẫn xuất etyl, còn dẫn xuất brom thường sôi ở nhiệt độ cao hơn dẫn xuất clo chừng 25°C. Xem ví dụ ở bảng 3-1 dưới đây:

Bảng 3-1 Nhiệt độ sôi và nhiệt độ nóng chảy (ghi trong dấu móc đơn)

Nhóm thế / Vòng	H	NH_2	OH	OCH_3	SH	SCH_3	Cl	Br
Benzen	80	184	181 (44)	155	168	187	132	156
Piriđin-2	115	(57)	(107)	252	(128)	197	171	193
Piriđin-3	115	(65)	(125)	179	(79)	-	150	173
Piriđin-4	115	(157)	(148)	93	(186)	(44)	147	174
Piriđazin-3	208	(169)	(103)	219	(170)	(38)	(35)	(73)
Piriđazin-4	208	(130)	(250)	(44)	(210)	(45)	(76)	-
Pirimiđin-2	124	(127)	(320)	-	(230)	218	(65)	-
Pirimiđin-4	124	(151)	(164)	-	(167)	-	-	-
Pirimiđin-5	124	(170)	(210)	-	-	-	(37)	(75)
Pirazin-2	123 (57)	(120)	(119)	187	215	(46)	160	180
Furan-2	31	(68)	(80)	110	-	-	78	103
Furan-3	31	-	(58)	-	-	-	80	103
Thiophen-2	84	214	217	156	166	-	128	150
Thiophen-3	84	-	-	-	171	-	136	157

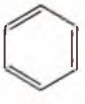
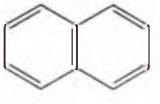
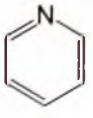
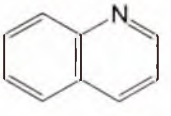
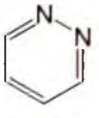
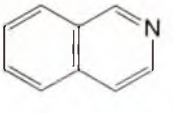
Vòng \ Nhóm thế	H	NH_2	OH	OCH_3	SH	SCH_3	Cl	Br
Pirole-2	131	-	(83)	-	-	-	-	-
Pirole-3	131	-	-	-	-	208-14	-	-
Thiazole-2	118	(92)	-	164	(79)	230	145	147
Thiazole-5	118	(83)	-	176	-	222	140	192
Isothiazole-3	113	(33)	(74)	147	-	-	160	-
Isothiazole-5	113	(112)	-	-	-	-	149	150
Imiđazole-2	256 (90)	-	(250)	-	(227)	(139)	165	207
Pirazole-3	185 (70)	(40)	(166)	-	-	>370	(40)	(70)
Pirazole-4	185 (70)	(81)	(118)	(62)	-	-	(77)	(97)
1,2,4-Triazole-3	(121)	(159)	(234)	-	(216)	(105)	(167)	(189)
Tetrazole-5	(156)	(203)	(260)	(154)	(205)	(151)	(73)	(148)

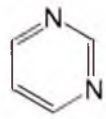
3.1.3 Tính tan và ảnh hưởng của dị nguyên tử

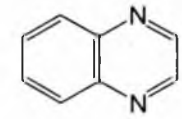
3.1.3.1 *Tính tan của chất hữu cơ trong nước phụ thuộc khả năng tạo liên kết hiđrogen với nước. Vì vậy, thay thế nhóm $-CH_2-$ của vòng xicloankan bằng dị nguyên tử có khả năng tạo liên kết hiđrogen với nước như –O–, –NH–, ... sẽ làm tăng mạnh tính tan. Các dị nguyên tử không có khả năng tạo liên kết hiđrogen như –S–, –PH–, $-SiH_2-$ không gây hiệu ứng đó.* Thí dụ:

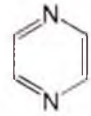
Không tan trong nước Tan trong nước Tan hoàn toàn trong nước

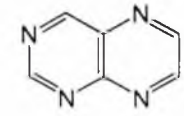
3.1.3.2 *Thay thế nhóm =CH– trong vòng benzen bằng nguyên tử nitrogen-piriđin =N– làm tăng mạnh độ tan trong nước, nhờ sự tạo thành liên kết hiđrogen với nước.* Thí dụ độ tan trong nước (phần chất tan trong một phần nước) ở 20^0C:

Benzen		0,0015	Naphtalen		0,00002
Piriđin		tan hoàn toàn	Quinolin		0,007
Piriđazin		tan hoàn toàn	Isoquinolin		0,004

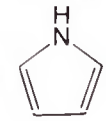
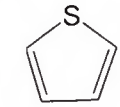
Pirimiđin  tan

Quinoxalin  0,7

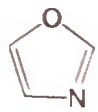
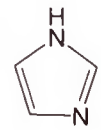
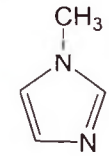
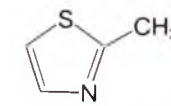
Pirazin  1,7

Pteriđin  0,15

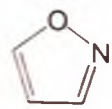
3.1.3.3 *Thay thế nhóm –CH=CH– trong vòng benzen bằng –O– (có khả năng nhận proton rất yếu) hoặc bằng –NH– (có khả năng nhường proton rất yếu) làm tăng đôi chút tính tan trong nước. Trong khi đó, sự thay thế bằng –S– không gây hiệu ứng gì đáng kể.*

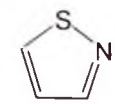
0,0015 0,03  0,06  0,001

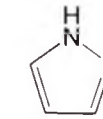
3.1.3.4 *Sự có mặt nguyên tử nitrogen-piriđin trong các dị vòng thơm năm cạnh (các azole) làm tăng mạnh tính tan (trong trường hợp các 1,3-azole). Độ tan của imiđazole không lớn bằng của oxazole và thiazole vì khả năng tạo liên kết hiđrogen liên phân tử của chất này; nếu "khóa" nhóm –NH– để loại trừ khả năng đó thì độ tan lại tăng mạnh.*

 Tan hoàn toàn  1,8  Tan hoàn toàn  Tan hoàn toàn

Nguyên tử nitrogen-piriđin trong các 1,2-azole gây ảnh hưởng không lớn đến tính tan trong nước, do đó các 1,2-azole có tính tan kém hơn nhiều so với các 1,3-azole tương ứng. Thí dụ:

 0,02 Isoxazole

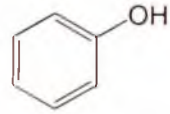
 0,03 Isothiazole

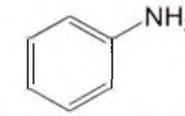
 0,40 Pirazole

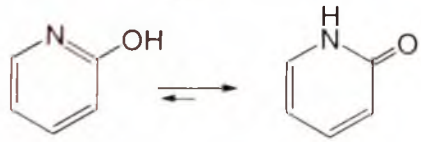
3.1.4 Tính tan và ảnh hưởng của nhóm thế

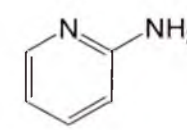
3.1.4.1 *Đưa các nhóm thế tạo liên kết hiđrogen như OH, NH_2 vào vòng benzen làm tăng tính tan trong nước. Trái lại, đưa các nhóm đó vào dị vòng thơm sáu cạnh lại làm giảm tính tan vì có liên kết hiđrogen liên phân tử giữa các phân tử hợp chất dị vòng.*

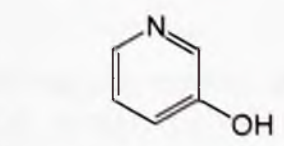
Thí dụ: So sánh độ tan trong nước (phần chất tan trong 1 phần nước ở 20°C) của các dẫn xuất dưới đây với độ tan của các hợp chất chưa thế tương ứng ở mục 3.1.3.2:

 0,07

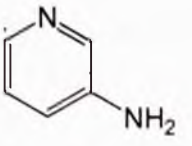
 0,03

 1

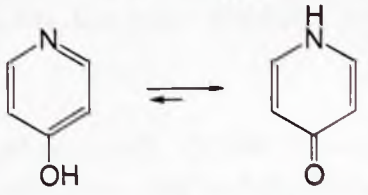
 1



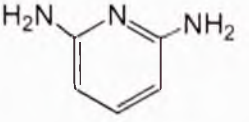
0,003



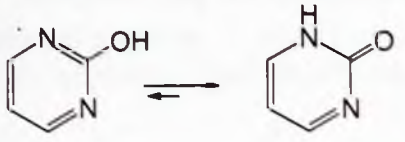
> 1



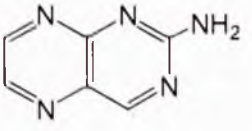
1



0,1

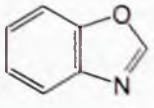


0,5



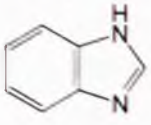
0,0007

3.1.4.2 *Đối với 1,3-azole cũng như 1,2-azole, đưa thêm nhóm benzo hoặc đưa thêm các nhóm thế dẫn tới khả năng tạo liên kết hiđrogen liên phân tử giữa các hợp chất dị vòng như NH_2, OH, ... đều làm giảm độ tan trong nước*. Thí dụ (so sánh với các chất ở 3.1.3.4):



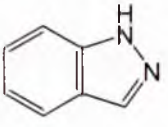
0,008

Benzoxazole



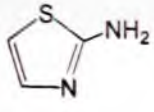
0,002

Benzimiđazole

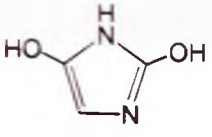


0,0008

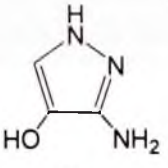
Inđazole



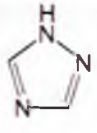
0,05



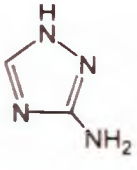
0,02



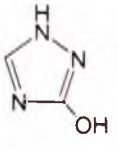
0,009



1



0,3



0,05

Indazole và benzimiđazole có độ tan kém benzoxazole, chủ yếu cũng vì hai chất này có khả năng tạo liên kết hiđrogen liên phân tử trong tinh thể.

3.2 PHỔ TỬ NGOẠI VÀ PHỔ HỒNG NGOẠI

3.2.1 Phổ tử ngoại

Trong vòng nửa thế kỉ nay, việc sử dụng phổ tử ngoại trong hóa hữu cơ thực nghiệm có giảm đi, chủ yếu do sự phát triển mạnh mẽ của phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân. Tuy nhiên, trong lĩnh vực các hợp chất dị vòng, phương pháp phổ tử ngoại vẫn rất cần thiết để khảo sát các hợp chất có hệ liên hợp, nhất là để xác định hằng số ion hóa, nghiên cứu các tautome và phức chuyển dịch điện tích.

Phổ tử ngoại của các dị vòng no tương tự phổ của các hợp chất mạch hở tương ứng. Chẳng hạn, phổ tử ngoại của các dị vòng no chứa nitrogen như piroliđin, piperiđin, piperazin,.. rất giống phổ của các amin bậc hai. Các dị vòng no năm hoặc sáu cạnh như tetrahiđrofuran, tetrahiđropiran, đioxan,... hấp thụ ở bước sóng nhỏ hơn 200nm tương tự như phổ của ete no (đietyl ete 188nm).

Vì lẽ đó, đưới đây chỉ đề cập đến phổ tử ngoại của các dị vòng thơm.

3.2.1.1 Dị vòng thơm sáu cạnh

a) Khi thay thế nhóm =CH– trong vòng benzen bằng nguyên tử nitrogen-piriđin =N– phổ tử ngoại chỉ biến đổi ít (xem bảng 3.2) tức là đều có các dải B (ở vùng 260nm) và K (ở vùng 200nm) đặc trưng cho những chuyển mức electron π-π^*. Sự khác nhau chủ yếu ở 2 điểm sau:

- Cường độ của dải B tăng đôi chút.

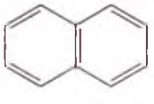
- Sự xuất hiện một dải yếu do sự chuyển mức electron n–π^*(dải R). Khi chuyển từ dung môi không phân cực sang dung môi phân cực dải này chuyển dịch về phía sóng dài.

Khi đưa thêm các nguyên tử nitrogen-piriđin thứ hai hoặc thứ ba... vào vòng benzen, các dải B và K không thay đổi nhiều, song dải R có thay đổi, thường là chuyển dịch batocrom (về phía sóng dài hơn).

Bảng 3-2 Phổ tử ngoại (λ_{max}, nm/ ε_{max}) của một số dị vòng thơm sáu cạnh

Hợp chất*)	Dải K (π-π^*)	Dải B (π-π^*)	Dải R (n-π^*)	Dung môi
Benzen	204/7400	254/205	-	Metanol
Piriđin	198/6000	251/2000	270/450	Hexan
Piriđazin	192/5400	251/1400	340/315	Xiclohexan
Pirimiđin	189/10000	244/2050	298/325	Xiclohexan
Pirazin	194/6100	260/6000	328/1040	Hexan
1,2,4-Triazin	218/135	248/3020	374/398	Metanol
1,2,4,5-Tetrazin	-	252/2150	320/26 542/209	Xiclohexan

b) Các dị vòng thơm sáu cạnh ngưng tụ có phổ tử ngoại gần giống phổ của các hiđrocacbon thơm ngưng tụ tương ứng. Thí dụ: quinolin, isoquinolin, phtalazin, quinazolin và quinoxalin có phổ tương tự naphtalen còn acriđin và phenazin có phổ tương tự antraxen. Dưới đây chỉ dẫn ra một số cực đại chính, hầu hết có nguồn gốc chuyển mức π-π^*, vì các chuyển mức n-π^* thường bị che khuất.



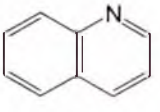
Naphtalen (trong etanol)

220/95000

275/5600

283/3200

311/320



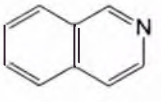
Quinolin (etanol)

225/40700

277/5010

295/5050

313/5130



Isoquinolin (clorofom)

218/79000

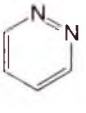
266/3900

305/2000

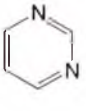
318/3000

*) Công thức cấu tạo của các dị vòng có tên trong bảng:

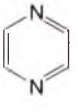
Piriđin



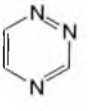
Piriđazin



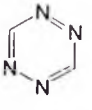
Pirimiđin



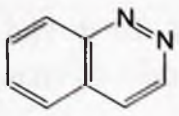
Pirazin



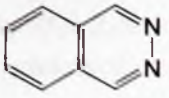
1,2,4-Triazin



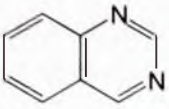
1,2,4,5-Tetrazin



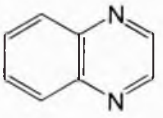
Cinolin (xiclohexan)
222/37000
276/2800
322/2200
390/75



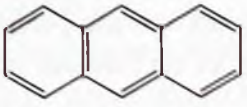
Phtalazin (xiclohexan)
215/56000
259/4650
296/795
357/54



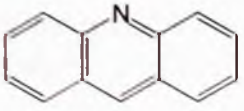
Quinazolin (xilohexan)
220/41000
267/2800
311/2100
-



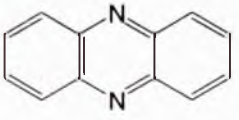
Quinoxalin (heptan)
233/29500
-
316/6000
360/405



Antraxen (etanol)
252/160000
380/6500



Acriđin (etanol)
252/170000
347/8000

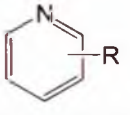


Phenazin (etanol)
250/120000
370/15000

c) Các nhóm thế ở dị vòng thường gây ảnh hưởng không lớn đến phổ tử ngoại, với các quy luật chưa hoàn toàn rõ ràng.

Ảnh hưởng của nhóm thế ankyl ở vòng ***piriđin*** tùy thuộc vào vị trí nhiều hơn vào bản chất của nhóm thế. Nhóm ankyl ở các vị trí 2 và 3 gây nên sự chuyển dịch batocrom dải B và tăng cường độ hấp thụ của dải này. Trong khi đó, nhóm ankyl ở vị trí 4 lại gây hiệu ứng hipsocrom và làm giảm cường độ hấp thụ (xem Bảng 3-3). Khi đưa nguyên tử halogen vào vị trí 2 hoặc 3, dải B chuyển dịch về phía sóng dài với mức độ giảm dần theo trình tự I > Br > Cl > F.

Bảng 3-3 Phổ tử ngoại của một số dẫn xuất của piriđin

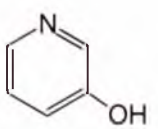


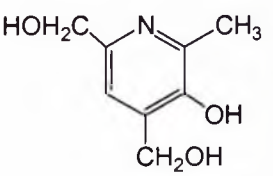
R	Dung dịch kiềm λ_{max} (nm)/ε_{max}	Dung dịch axit λ_{max} (nm)/ε_{max}
H	257/2750	256/5300
2-CH_3	262/3500	262,5/5500
3-CH_3	263/3110	252,5/5500
4-CH_3	255/2100	252,5/4500
2-C_2H_5	261,5/3800	263/7550
2-$CH(CH_3)_2$	262/3700	263/7150
2-F	257/3350	260/5900
2-Cl	263/3650	269/7200
2-Br	265/3750	272/7600
2-I	272/4000	290/8300

Nhóm hiđroxi ở vị trí 2 hoặc 3 đều gây hiệu ứng batocrom đối với dải B. Phổ của 2-hiđroxipiriđin ít biến đổi khi đi từ dung dịch bazơ sang dung dịch axit, điều đó chứng tỏ hợp chất này tồn tại chủ yếu ở dạng xeto tức là 2-piriđon:

2-Hiđroxipiriđin 2-Piriđon

Trong khi đó, phổ của 3-hiđroxipiriđin lại chuyển dịch hipsocrom khá mạnh, khi đi từ dung dịch bazơ sang dung dịch axit, hiện tượng này khá quen thuộc đối với các phenol. Phổ của piriđoxin (vitamin B6), một dẫn xuất của 3-hiđroxipiriđin, cũng có sự biến đổi tương tự theo môi trường:

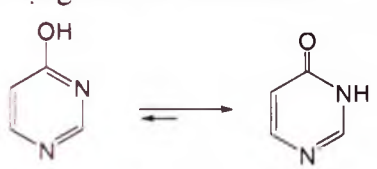




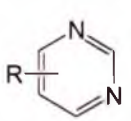
3-Hiđroxipiriđin Piriđoxin

Môi trường kiềm:	234/10200	298/4500	245/6300	310/6800
Môi trường trung tính:	246/4700	313/3000	254/3900	324/7200
Môi trường axit:	222/3300	283/5900	232/2100	291/8600

Trong số các điazin, ***pirimiđin*** có ý nghĩa sinh học rất lớn nên được nghiên cứu nhiều. Các nhóm thế CH_3, CH_3O gây hiệu ứng batocrom đối với dải B và làm tăng cường độ hấp thụ của dải này (xem Bảng 3-4). Những nhóm thế có khả năng tham gia quá trình tautome hóa như OH, SH, NH_2, ... làm cho phổ tử ngoại biến đổi rõ rệt theo pH của dung dịch. Chính phổ tử ngoại cho thấy các dẫn xuất 4-hiđroxi- và 4-sunfanylpirimiđin tồn tại chủ yếu ở dạng xeto và thioxeto:



Bảng 3-4 Phổ tử ngoại của một số dẫn xuất của pirimiđin



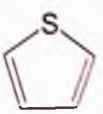
R	Dung dịch kiềm λ_{max} (nm)/ε_{max}	Dung dịch trung tính λ_{max} (nm)/ε_{max}	Dung dịch axit λ_{max} (nm)/ε_{max}
H	-	243/3000	-
4-CH_3	-	244/3400	244/5000
4-CH_3O	-	247/3400	288/7700
4-HO	277/11000 263/3500	223/7500 260/3700	224/9750 251/3000

R	Dung dịch kiềm λ_{max}(nm)/ε_{max}	Dung dịch trung tính λ_{max}(nm)/ε_{max}	Dung dịch axit λ_{max}(nm)/ε_{max}
2-HO-4-CH_3	220/11500 290/5800	213/11000 296/6000	305/7100 -
2-HS-4-CH_3	269/17000 -	215/10000 277/19000	221/8000 281/27500
2-NH_2	- - -	338/3250 224/13500 292/3000	366/1500 221/15000 302/4000

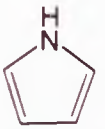
3.2.1.2 Dị vòng thơm năm cạnh

a) Khi thay thế nhóm –CH=CH– trong vòng benzen bằng dị nguyên tử như –O–, –S–, –NH–, ... ta được những dị vòng thơm năm cạnh chứa một dị tử, có phổ tử ngoại tương đối gần nhau. Phổ của các dị vòng này thường có dải hấp thụ mạnh ở vùng sóng ngắn hơn 220nm và dải hấp thụ yếu ở vùng sóng dài hơn.

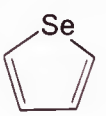
~ 208/10000



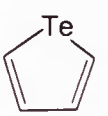
~215/6310
295/4500



~ 210/15000
350/300

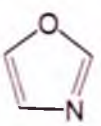


232/3630
249/5620



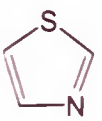
209/3720
241/2290
279/8510

Đưa thêm nguyên tử nitrogen-piriđin vào các dị vòng trên gây ảnh hưởng không lớn đến phổ electron. Thí dụ:

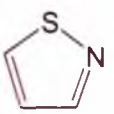


205/4100
~ 240

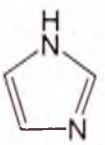
212/3500



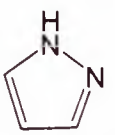
209/2750
232/3550



205/2950
244/6200

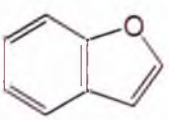


206/4800
~ 250

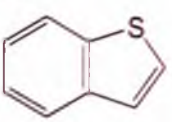


210/3650

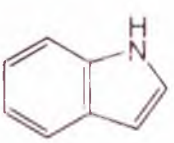
b) Khác với các dị vòng đơn, các dị vòng dung hợp (ngưng tụ) là dẫn xuất benzo của chúng có phổ tử ngoại phức tạp hơn, chứa nhiều cực đại hấp thụ (từ 4 đến 7 cực đại) ở vùng 200 - 320 nm. Thí dụ λ_{max}(nm)/ε_{max} trong etanol:



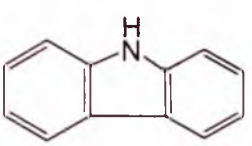
211/29000
244/10720
274/2460
281/2630



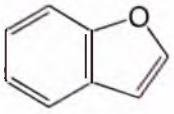
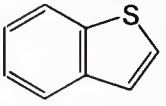
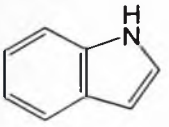
227/25120
249/6760
258/7080
265/4270
289/1660
296/3160



216/34670
266/5010
276/5750
287/4790



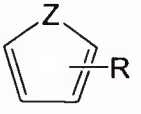
234/43000
257/19400
293/17200
324/3550

231/7900	216/1600	211/41500
263/2400	251/5000	244/5500
270/3390	283/1800	279/6500
277/3350	295/1350	-

c) Đưa các nhóm auxocrom hoặc cromopho vào dị vòng thơm năm cạnh làm chuyển dịch λ_{max} về phía sóng dài và tăng cường độ hấp thụ. Các nhóm thế *-C* gây hiệu ứng batocrom tăng dần theo trình tự COOH < $COCH_3$ < CHO < NO_2. Hiệu ứng batocrom này ở vị trí 2 mạnh hơn ở vị trí 3 (xem Bảng 3-5).

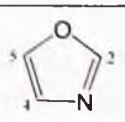
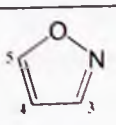
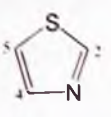
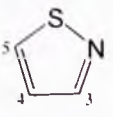
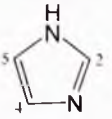
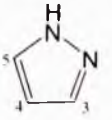
Bảng 3-5 Phổ tử ngoại (λ_{max}(nm)/ε_{max}) của một số dẫn xuất một lần thế



R \ Z	O	S	NH	Se
H	208/10000	~215/6310	210/15000	232/3160
	-	235/4500	350/3000	249/5620
2-COOH	214/3800	246/9120	222/4470	258/8710
	243/10720	260/6920	258/12590	282/5010
2-$COOCH_3$	252/13490	248/9330	238/4270	260/10000
	-	268/7240	263/13800	284/6310
2-$COCH_3$	226/2400	260/10000	250/5010	271/10470
	270/14130	283/7410	287/15850	302/5010
2-CHO	227/3020	260/10970	251/3090	271/11750
	272/13180	286/7240	287/13180	304/5130
2-NO_2	225/3390	270/6310	231/4070	-
	315/8130	296/6030	335/16980	-
3-COOH	200/7080	241/8320	233/7760	-
	235/2460	-	245/5130	-
3-$COOCH_3$	238/2510	241/8910	224/7940	-
	-	-	247/5370	-

Đối với các azole, các nhóm thế CH_3, C_6H_5, $COOCH_3$,... đều gây hiệu ứng batocrom ở mức độ khác nhau, tùy theo bản chất và vị trí nhóm thế. Trong các nhóm thế trên, metyl là nhóm gây hiệu ứng yếu nhất, còn phenyl gây hiệu ứng mạnh nhất (xem Bảng 3-6) một mặt vì tạo hệ liên hợp dài nhất, mặt khác vì băng sóng dài là của chính vòng benzen có sự liên hợp của dị vòng.

- Bảng 3.6 Hiệu ứng nhóm thế đối với phổ tử ngoại λ_{max}(nm) của 1,3-azole và 1,2-azole

Nhóm thế						
H	205	212	209, 232	205, 244	205	212
2-CH_3	-	-	235	-	210	-
3-CH_3	-	217	-	247	-	217
4-CH_3	-	221	241	251	215	221
5-CH_3	-	213	239	243	-	-
2-C_6H_5	263	-	287	-	271	-
3- C_6H_5	-	239	-	270, 291	-	248
4- C_6H_5	243	-	252	266	260	250
5- C_6H_5	267	260	275	260	-	-
2-$COOCH_3$	-	-	-	-	285	-
3-$COOCH_3$	-	-	-	256	-	217
4-$COOCH_3$	-	216	230	250	257	-
5-$COOCH_3$	-	244	-	263	-	-

3.2.2 Phổ hồng ngoại

3.2.2.1 Dị vòng thơm sáu cạnh

Các dị vòng thơm sáu cạnh như piriđin, ion piryli, ... có các dao động tương ứng với nhóm đối xứng C_{2v}, trong khi đó benzen thuộc nhóm đối xứng D_{6h}. Piriđin, pirimiđin và ion piryli có phổ hồng ngoại tương tự benzen, xét về dao động của C=C, C=N,... cũng như dao động của C–H.

a) *Các dao động khung C=C, C=N*

Các piriđin, các pirimiđin và các dẫn xuất một lần thế của benzen đều có 4 dao động khung đặc trưng cho $\nu_{C=C}$ và $\nu_{C=N}$ (xem Bảng 3-7).

Bảng 3-7 Giá trị gần đúng của các dao động khung

Loại hợp chất	ν, cm^{-1}			
Benzen một lần thế	1610-1600	1590-1580	1520-1470	1460-1440
Piriđin	1580	1572	1482	1439
Piriđin β-thế	1610-1595	1570-1550	1520-1480	1420-1410
Các pirimiđin	1600-1545	1575-1540	1510-1410	1470-1330

Các dao động của chính piriđin nằm trong vùng 1580 – 1439 cm^{-1}. Trên phổ của các metylpiriđin và của 2,6-đimetylpiriđin có các dao động ở vùng 1600 – 1590 cm^{-1} và ở gần 1500 cm^{-1}. Ankaloit chứa vòng piriđin là anabazin hấp thụ ở 1592 và 1576 cm^{-1}; các cực đại này không có trên phổ của piperiđin tuy vòng này cũng có mặt trong phân tử anabazin.

Phổ hồng ngoại của hai benzopiriđin là quinolin và isoquinolin phức tạp hơn piriđin ở chỗ có nhiều dao động hơn. Chẳng hạn, đối với quinolin trong vùng 1600 – 1350 cm^{-1} ứng với đao động của bộ khung có các cực đại hấp thụ mạnh sau đây: 1620, 1598, 1576, 1506, 1437, 1453, 1435, 1396, 1374 cm^{-1}.

Acriđin là một đibenzopiriđin có các dao động khung trong vùng 1600 - 1350 cm^{-1}, bao gồm: 1628, 1603, 1546, 1519, 1461, 1434, 1397 cm^{-1}.

Ngoài các dao động hóa trị và dao động khung, dị vòng thơm sáu cạnh còn có các dao động khác (β, γ) ở vùng dưới 1030 cm^{-1} rất dễ lẫn với một số dao động của C–H.

b) *Dao động của C–H*

Dao động hóa trị C–H của piriđin, các metylpiriđin về cơ bản tương tự của benzen, cụ thể là trong vùng 3070 – 3020 cm^{-1}. Thí dụ: ν_{C-H} của piriđin là 3036, 3054, 3083 cm^{-1}. Anabazin (ankaloit chứa đồng thời vòng piriđin và vòng piperiđin) có dao động 3030 cm^{-1} (dao động này không có ở piperiđin), còn quinolin có một số dao động cũng ở gần 3030 cm^{-1}.

Dao động biến dạng phẳng C–H của các piriđin, các pirimiđin và các piridazin nằm trong vùng 1300 – 1000 cm^{-1}, cụ thể như sau:

Piriđin α-thế :	1293 - 1265	1150 - 1143	1097 - 1089	1053 - 1043
Piriđin β-thế :	1202 - 1182	1129 - 1119	1108 - 1098	1045 - 1031
Piriđin γ-thế:	1232 - 1208	-	1070 - 1064	-
Các pirimiđin:	1280 - 1200	1210 - 1130	-	-
Các piriđazin :	-	1150 - 1100	-	-

Ngoài ra các hợp chất dị vòng này còn có dao động biến dạng không phẳng nằm trong vùng dưới 1000 cm^{-1}, cụ thể là:

Piriđin α-thế :	794 - 781	752 - 746	-
Piriđin β-thế:	810 - 789	715 - 712	920 - 880
Piriđin γ-thế:	820 - 794	775 - 709	-
Các pirimiđin :	1010 - 960	-	880 - 870
Các piridazin :	-	-	860 - 830

3.2.2.2 Dị vòng thơm năm cạnh

Tương tự như ở các dị vòng sáu cạnh, phổ hồng ngoại của các dị vòng năm cạnh có nhiều cực đại đặc trưng cho các dao động hóa trị và biến dạng của khung và của các liên kết C–H.

a) *Nhóm các dị vòng thơm năm cạnh chứa một dị tử*

Các dị vòng này có cấu trúc phẳng thuộc nhóm đối xứng C_{2v}; số dao động cơ bản là 20, trong đó pirole có nhiều dao động hơn vì sự hiện diện của nguyên tử hiđrogen nối với nitrogen (xem Bảng 3.8).

Bảng 3.8 Tần số dao động cơ bản (cm^{-1}) của một số dị vòng

Loại dao động	Pirole	Furan	Thiophen	Selenophen	Telurophen
Dao động hoá trị của vòng	1531	1556	1506	1515	1516
	1466	1483	1408	1419	1432
	1384	1380	1360	1341	1316
	-	986	833	758	687
	-	1040	871	820	797

Loại dao động	Pirole	Furan	Thiophen	Selenophen	Telurophen
Dao động biến dạng phẳng và không phẳng của vòng	867	873	606	456	380
	652	873	750	623	552
	-	613	565	541	507
	649	601	453	394	354
Dao động hóa trị C–H	3133	3159	3110	3110	3084
	3108	3128	3086	3063	3045
	3133	3148	3110	3100	3084
	3108	3120	3073	3054	3030
Dao động biến dạng C–H phẳng và không phẳng	-	1140	1081	1080	1079
	1076	1061	1033	1010	984
	1047	1270	1250	1243	1246
	1015	1171	1081	1080	1079
	869	863	900	905	912
	-	728	686	685	690
	-	839	864	870	884
	768	745	712	700	674

Các dẫn xuất thế ở vị trí 2 hoặc 3 của các dị vòng thơm năm cạnh chứa một dị tử cũng có đầy đủ các loại dao động trên phổ hồng ngoại. Khi ấy, dao động hóa trị của khung nói chung giảm theo trình tự : Furan > Pirole > Selenophen > Thiophen > Telurophen.

Bảng 3-9 Các dao động trên phổ hồng ngoại của dị vòng năm cạnh một lần thế

Dị vòng và vị trí thế	Dao động hóa trị của khung Vùng 1600 – 1300 cm^{-1}			Dao động biến dạng C–H Vùng 1300 – 1000 cm^{-1}		Dao động biến dạng C–H và vòng Vùng 1000 – 700cm^{-1}	
Furan-2	1585±26	1498±28	1391± 14	1158 ± 7	1076±3	925±9	884±2
Furan-3	1562	1512	-	1156	-	-	878±8
Thiophen-2	1523 ± 9	1422±12	1354±7	1081 ± 3	1043±7	925±8	853±7
Thiophen-3	1512± 7	1413±15	1365±11	-	-	-	-
Selenophen-2	1532±28	1432±28	1332±28	1027	1083	873	785
Selenophen-3	1532±28	1432±28	1332±28	1013	1076	852	810
Telurophen-2	1505	1423	1300	1079	1021	910	856
Pirole-1	1549 ± 3	1477±7	-	1069 ± 6	1027±9	926±4	722±2
Pirole-2	1558 ± 9	1471±3	1415±8	1088 ± 18	1033±13	929±3	882±4
Pirole-3	1549 ± 7	1491 ± 9	1424±4	1077±3	1041±4	-	886±2

b) *Nhóm các dị vòng thơm năm cạnh chứa nhiều dị tử*

Các azole không nhóm thế có phổ hồng ngoại gồm hàng chục cực đại thuộc các loại dao động chủ yếu sau đây:

• Dao động hóa trị của C–H ở vùng 3100 – 3050cm^{-1}.

• Dao động hóa trị của khung gồm khoảng 5 cực đại trong vùng 1650 – 1300 cm^{-1}, cường độ các dao động này phụ thuộc bản chất và vị trí tương hỗ của các dị tử.

• Dao động biến dạng C–H và của vòng ở hai vùng kế tiếp nhau: 1300 – 1000cm^{-1} và 1000 – 800 cm^{-1}. Vùng thứ nhất là các dao động biến dạng phẳng C–H, còn vùng thứ hai là các dao động biến dạng phẳng của C–H cũng như của vòng và dao động biến dạng không phẳng của C–H.

Dao động hoá trị N–H của imidazole và pirazole là ~3490 cm^{-1} khi không có liên kết hiđrogen, và 3400 – 2500 cm^{-1} khi có liên kết hiđrogen liên phân tử.

Bảng 3-10 Dao động ở vùng phổ 1650 - 1300 cm^{-1} của azole

Loại hợp chất	Dao động hóa trị của khung (cm^{-1})				
Oxazole	1650 - 1610	1580 - 1550	1510 - 1470	1485	1380 - 1290
Isoxazole	1650 - 1610	1580 - 1520	1510 - 1470	1460 - 1430	1430 - 1370
Thiazole	1625 - 1550	-	1550 - 1470	1440 - 1380	1340 - 1290
Isothiazole	-	-	1488	1392	1342
Imiđazole	1605	1550 - 1520	1500 - 1480	1470 - 1450	1380 - 1320
Pirazole	-	1600 - 1570	1540 - 1510	1490 - 1470	1380 - 1370
1,2,4-Oxađiazole	-	1590 - 1560	-	1470 - 1430	1390 - 1360
1,2,5-Oxađiazole	-	1630 - 1560	1530 - 1515	1475 - 1410	1395 - 1370
1,3,4-Oxađiazole	1680 - 1650	1630 - 1610	1600 - 1580	1430 - 1410	-
1,2,4-Thiađiazole	-	1590 - 1560	1540 - 1490	-	-
1,2,3-Thiađiazole	1650 - 1590	-	1560 - 1420	1350 - 1325	1260 - 1180
1,2,5-Thiađiazole	-	-	-	1461	1350

Bảng 3.11 Một số đao động ở vùng phổ 1300 - 800 cm^{-1} của azole

Loại hợp chất	Vùng 1300 – 1000 cm^{-1} Dao động biến dạng phẳng của C–H			Vùng 1000 – 800 cm^{-1} Dao động biến dạng C–H và vòng	
Isoxazole	1218	1150 - 1130	1080	970 - 920	945 - 845
Thiazole	1240 - 1230	1160 - 1075	1105 - 1055	980 - 880	800 - 700
Isothiazole	-	1070	1060	915	810
Imiđazole	1285 - 1260	1140	1100	970 - 930	840
Pirazole	1310 - 1130	1160 - 1090	1090 - 990	960 - 930	805 - 700

Loại hợp chất	Vùng 1300 – 1000 cm^{-1} Dao động biến dạng phẳng của C–H			Vùng 1000 – 800 cm^{-1} Dao động biến dạng C–H và vòng	
1,2,4-Oxađiazole	-	-	1070 - 1050	-	915 - 885
1,2,5-Oxađiazole	1360 - 1175	1190 - 1150	1160 - 1150	980 - 900	890 - 825
1,3,4-Oxađiazole	-	-	1150 - 950	-	910 - 890
1,2,4-Thiađiazole	1270 - 1215	1185 - 1170	1160 - 1080	1030 - 935	860 - 795
1,2,3-Thiađiazole	1251 - 1227	-	1041	-	860 - 800
1,2,5-Thiađiazole	1230 - 1165	1190 - 1120	1075 - 1045	975 - 905	850

3.3 PHỔ CỘNG HƯỞNG TỪ HẠT NHÂN

3.3.1 Phổ cộng hưởng từ proton (^{1}H-NMR)

3.3.1.1 Dị vòng thơm sáu cạnh

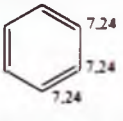
Các proton gắn vào vòng thơm có độ chuyển dịch hóa học δ trong vùng 6,5 – 8,0 ppm gọi là vùng thơm. Chất tiêu biểu là benzen có δ = 7,24 ppm.

a) Thay thế nhóm =CH– trong vòng benzen bằng nguyên tử =N– làm cho tín hiệu cộng hưởng proton ở vị trí α chuyển dịch mạnh về phía trường yếu hơn. Hiệu ứng tương tự nhưng không mạnh bằng cũng xảy ra đối với nguyên tử hiđrogen ở vị trí γ. Trái lại, tín hiệu cộng hưởng của proton ở vị trí β lại chuyển dịch đôi chút về phía trường mạnh hơn:

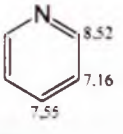
$J_{1,2}$ 8 Hz

$J_{1,3}$ 2 Hz

$J_{1,4}$ 1 Hz



Benzen



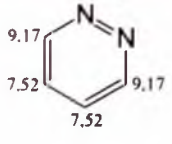
Piriđin

$J_{2,3}$ 5,5 Hz $J_{3,5}$ 1,6 Hz

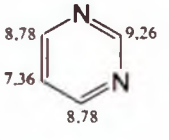
$J_{3,4}$ 7,5 Hz $J_{2,6}$ 0,4 Hz

$J_{2,4}$ 1,9 Hz $J_{2,5}$ 0,9 Hz

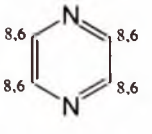
b) Khi đưa nguyên tử =N– thứ hai và thứ ba vào vòng, tín hiệu cộng hưởng còn chuyển dịch mạnh hơn nữa về phía trường yếu. Thí dụ δ (ppm) trong $CDCl_3$:



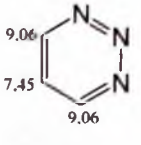
Piriđazin



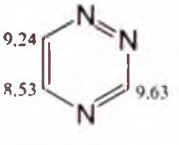
Pirimiđin



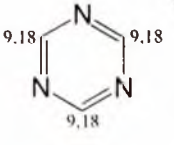
Pirazin



1,2,3-Triazin

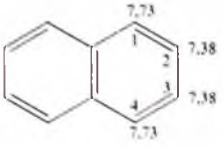


1,2,4-Triazin



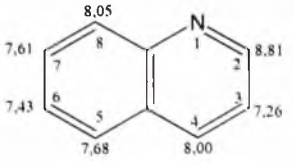
1,3,5-Triazin

c) Đối với các benzopiriđin, theo quy luật nguyên tử nitrogen chỉ ảnh hưởng mạnh đến tín hiệu cộng hưởng của proton ở phía dị vòng, nhất là vị trí α:



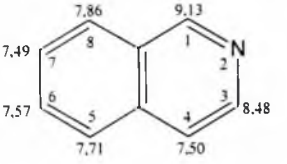
Naphtalen

$J_{1,2}$	8,6
$J_{2,3}$	6,0
$J_{1,3}$	1,4
-	-
-	-
-	-



Quinolin (trong CCl_4)

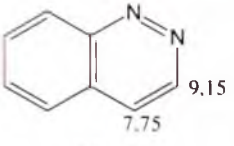
$J_{2,3}$	4,3	$J_{2,4}$	1,8	$J_{3,4}$	5,8
$J_{3,4}$	8,3	$J_{5,7}$	1,6	$J_{5,6}$	8,6
$J_{5,6}$	8,2	$J_{6,8}$	1,1	$J_{6,7}$	7,0
$J_{6,7}$	6,8	$J_{4,8}$	0,9	$J_{7,8}$	8,4
$J_{7,8}$	8,3	$J_{5,8}$	0,3	-	-
-	-	$J_{4,5}$	0,4	-	-



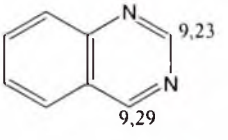
Isoquinolin (trong CCl_4)

$J_{1,3}$	~ 0		
$J_{5,7}$	0,9		
$J_{6,8}$	1,1		
$J_{1,5}$	< 0,5		
$J_{4,8}$	~ 0,8		
$J_{5,8}$	0,8		

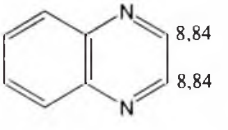
d) Đưa thêm nguyên tử =N– vào phía dị vòng của benzopiriđin làm cho tín hiệu cộng hưởng của các proton chuyển dịch rất mạnh về phía trường yếu hơn, nhất là các proton ở vị trí α đối với =N–. Thí dụ:



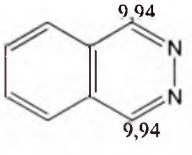
Cinolin



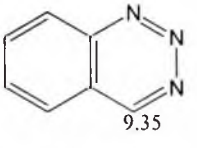
Quinazolin



Quinoxalin



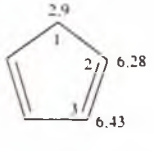
Phtalazin



1,2,3-Triazanaphtalen

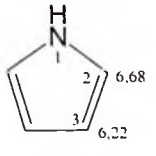
3.3.1.2 Dị vòng thơm năm cạnh

a) Phổ ^{1}H-NMR của các dị vòng thơm năm cạnh chứa một dị tử có hai tín hiệu multiplet, trong đó tín hiệu ở trường yếu hơn luôn luôn thuộc về proton ở vị trí α do ở gần dị nguyên tử có độ âm điện lớn hơn cacbon. Trình tự đó về δ khác ở xiclopentađien. Thí dụ δ (ppm) đo trong $CDCl_3$:



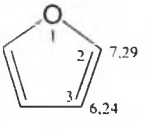
Xiclopentađien

$J_{2,3}$	5,05
$J_{2,4}$	1,09
$J_{2,5}$	1,93
$J_{3,4}$	1,93



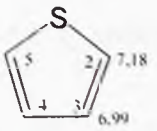
Pirole

$J_{2,3}$	2,70
$J_{2,4}$	1,44
$J_{2,5}$	1,87
$J_{3,4}$	3,35



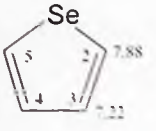
Furan

$J_{2,3}$	1,75
$J_{2,4}$	0,85
$J_{2,5}$	1,40
$J_{3,4}$	3,30



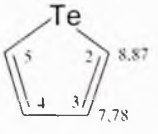
Thiophen

$J_{2,3}$	4,90
$J_{2,4}$	1,04
$J_{2,5}$	2,84
$J_{3,4}$	3,50



Selenophen

$J_{2,3}$	5,40
$J_{2,4}$	1,46
$J_{2,5}$	2,34
$J_{3,4}$	3,74



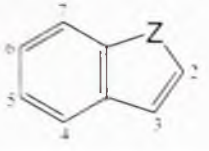
Telurophen

$J_{2,3}$	6,70
$J_{2,4}$	1,30
$J_{2,5}$	2,40
$J_{3,4}$	4,00

Ngoại trừ pirole, độ chuyển dịch hóa học của β-proton đều tăng dần theo chiều giảm độ âm điện của dị nguyên tử.

Proton ở nhóm N–H của pirole có độ chuyển dịch hóa học phụ thuộc dung môi. Proton này còn có tương tác spin-spin với các proton ở cacbon của vòng, với $J_{1,2} = J_{1,5} = 2,58$ Hz và $J_{1,3} = J_{1,4} = 2,46$Hz.

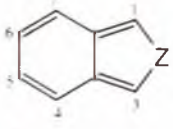
b) Nhóm benzo ở các dẫn xuất benzo[*b*] dị vòng chỉ gây ảnh hưởng không lớn đến độ chuyển dịch hóa học. Chẳng hạn, độ chuyển dịch hóa học (ppm) đo trong CCl_4 (số liệu ghi trong dấu móc đơn ghi được trong CD_3COCD_3):



Proton	Indole (Z = NH)	Benzofuran (Z = O)	Benzothiophen (Z = S)	Benzoselenophen (Z = Se)
H^2	6,52 (7,27)	7,52 (7,78)	7,33	7,90
H^3	6,29 (6,45)	6,66 (6,76)	7,22	7,50
H^4	- (7,55)	7,49 (7,63)	7,72	7,76
H^5	- (7,00)	7,13 (7,23)	7,26	7,19 – 7,29
H^6	- (7,08)	7,19 (7,30)	7,24	7,19 – 7,29
H^7	- (7,40)	7,42 (7,51)	7,79	7,86

Tương tự như pirole, proton nhóm NH của indole có độ chuyển dịch hóa học cũng phụ thuộc dung môi. Proton này cũng có tương tác với proton ở CH của dị vòng và cho $J_{1,2}$ = 2,4 Hz, $J_{1,3}$ = 2,1 Hz.

Phổ ^{1}H-NMR của các benzo[*c*] dị vòng cung cấp những thông tin quan trọng về cấu tạo.

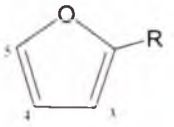


(δ, ppm, trong $CDCl_3$)

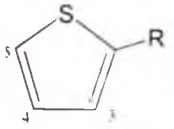
Proton	*N*-Metylisoindole (Z = NCH_3)	Benzo[*c*]furan (Z = O)	Benzo[*c*]thiophen (Z = S)	Benzo[*c*]selenophen (Z = Se)
H^1, H^3	7,05	7,99	7,63	8,40
H^4, H^7	7,51	7,38	7,59	7,33 – 7,54
H^5, H^6	6,92	6,84	7,04	6,77 – 7,02

So với benzo[*b*] dị vòng thì benzo[*c*] dị vòng có tín hiệu cộng hưởng H^1 và H^3 ở trường yếu hơn. Tuy vậy, trình tự tăng δ (tức là chuyển về phía trường yếu) lại là NR < S < O < Se.

c) Về ảnh hưởng của nhóm thế, tương tự như ở dãy thơm, các nhóm thế hút electron làm cho tín hiệu cộng hưởng chuyển về phía trường yếu, trái lại các nhóm thế đẩy electron gây hiệu ứng ngược lại. Thí dụ:

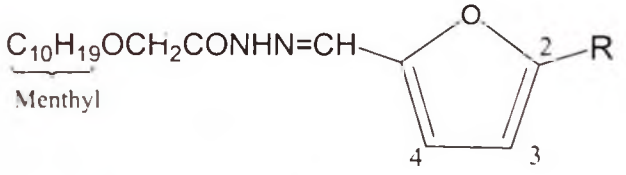


R :	CH_3	OH	CH=O	COOH	CH_2OH	CH_2NH_2
H^3 :	5,88	6,33	7,28	7,57	6,33	6,13
H^4 :	6,15	6,33	6,63	6,80	6,33	6,30
H^5 :	7,18	7,42	7,72	7,68	7,44	7,33



R:	CH_3	OCH_3	CH=O	COOH	SO_2CH_3
H^3 :	6,72	6,11	7,69	7,71	7,79
H^4 :	6,87	6,59	7,14	7,11	7,16
H^5 :	7,03	5,86	7,79	7,71	7,79

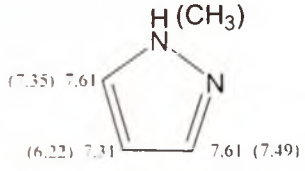
Khi khảo sát các dẫn xuất *N*-furfuryliđen của một số dãy hidrazit, chúng tôi cũng thấy quy luật tương tự. Thí dụ:



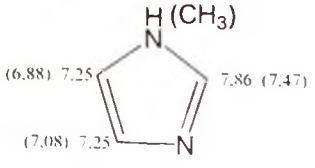
trong $CDCl_3$

R:	H	CH_3	NO_2
H^3 :	6, 83	6,68	7,07
H^4 :	6,49	6,09	7,37

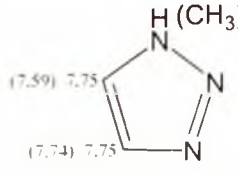
d) Các proton CH của azole chứa toàn nitrogen có δ khá lớn, nhất là proton ở kề bên nguyên tử nitrogen, tuy vậy J của CH-CH lại nhỏ. Thí dụ các giá trị δ đo trong $CDCl_3$:



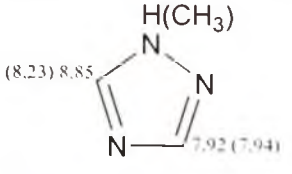
Pirazole (và dẫn xuất *N*-metyl)



Imidazole (và dẫn xuất *N*-metyl)

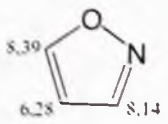


1,2,3-Triazole (và dẫn xuất *N*-metyl)

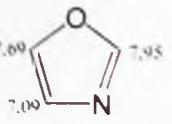


1,2,4-Triazole (và dẫn xuất *N*-metyl)

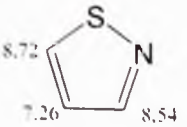
Các azole chứa oxigen hoặc chứa lưu huỳnh có tín hiệu cộng hưởng proton thuộc về CH thường ở trường yếu hơn so với các azole chứa toàn nitrogen:



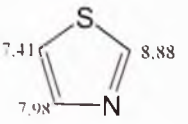
Isoxazole
(trong CS_2)



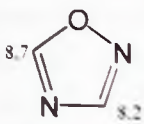
Oxazole
(trong CCl_4)



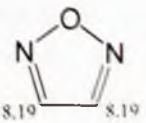
Isothiazole
(trong CCl_4)



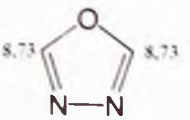
Thiazole
(trong $CDCl_3$)



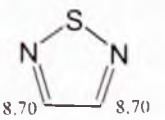
1,2,4- Oxadiazole
(trong C_6D_6)



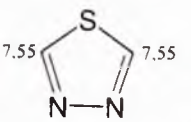
1,2,5- Oxadiazole
(trong $CDCl_3$)



1,3,4- Oxadiazole
(trong $CDCl_3$)



1,2,5-Thiadiazole
(trong CCl_4)

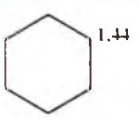


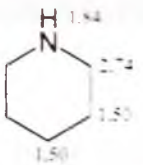
1,3,4-Thiadiazole
(trong $CDCl_3$)

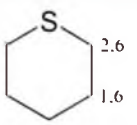
3.3.1.3 Dị vòng không thơm

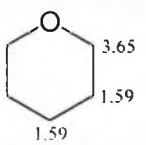
a) *Dị vòng no*

Độ chuyển dịch hóa học δ của proton nối với cacbon của dị vòng no đều nằm ở *vùng no*, song ở trường yếu hơn so với xicloankan tương ứng, nhất là đối với proton ở vị trí α và khi dị nguyên tử là oxigen. Thí dụ tín hiệu ^{1}H-NMR của một số dị vòng no sáu cạnh:

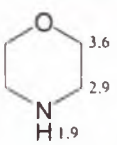


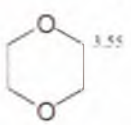


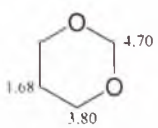




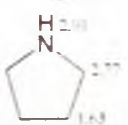
Đưa thêm dị nguyên tử thứ hai vào vòng sẽ gây hiệu ứng bổ sung. Thí dụ:

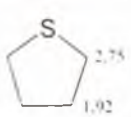


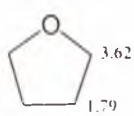


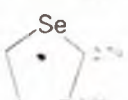


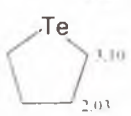
Tín hiệu ^{1}H-NMR của các dị vòng no có kích thước nhỏ hơn, tuy phụ thuộc vào dị nguyên tử và kích thước của vòng, song đều ở trường yếu hơn của xicloankan tương ứng.

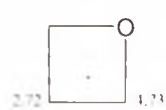


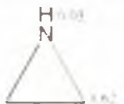


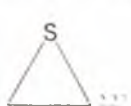


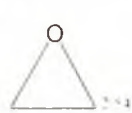








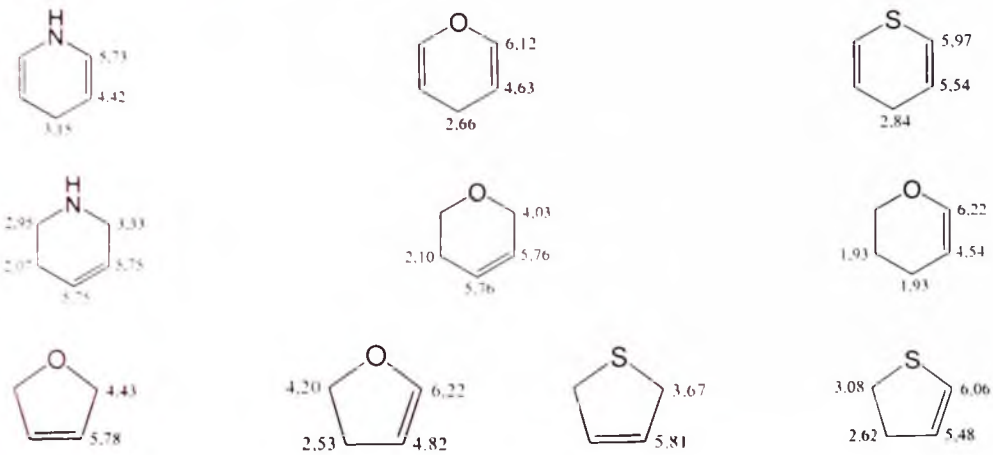




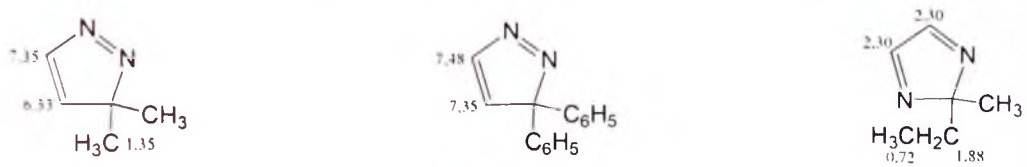
Nếu trong dị vòng no có nhóm oxo ở dạng lactam hoặc lacton, tín hiệu ^{1}H-NMR sẽ chuyển dịch rõ rệt về phía trường yếu. Thí dụ:

b) *Dị vòng không no*

Độ chuyển dịch hóa học δ của proton CH nằm ở hai vùng khác nhau: vùng trường yếu hơn thuộc về CH không no, còn vùng trường mạnh hơn thuộc về CH no. Tuy vậy, không có ranh giới rõ rệt, vì còn ảnh hưởng về bản chất và vị trí của dị nguyên tử: CH càng ở gần dị nguyên tử δ càng lớn. Thí dụ:



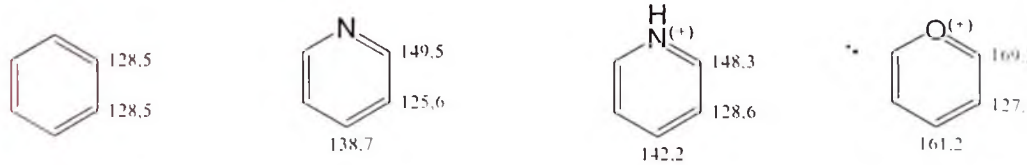
Các dị vòng không no chứa hai nguyên tử nitrogen có δ tương đối cao. Thí dụ:



3.3.2 Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C (^{13}C-NMR)

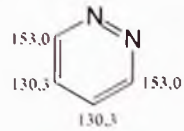
3.3.2.1 Dị vòng thơm sáu cạnh

a) Dị vòng thơm sáu cạnh chứa một dị nguyên tử có độ chuyển dịch hóa học ^{13}C-NMR gần với phổ của benzen. Do ảnh hưởng của dị nguyên tử, nguyên tử cacbon ở vị trí α có δ lớn nhất, sau đó đến dị nguyên tử ở vị trí γ, còn cacbon ở vị trí β có δ nhỏ nhất và rất gần với benzen. Thí dụ:

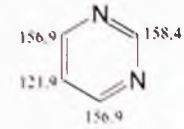


Benzen Piridin Ion piridini Ion piryli

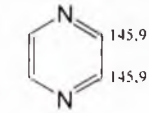
b) Đưa thêm nguyên tử =N– vào vòng piriđin đều làm tăng δ ^{13}C-NMR của những nguyên tử cacbon ở các vị trí α và γ đối với nguyên tử =N–. Thí dụ:



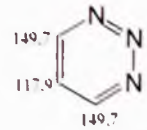
Piriđazin



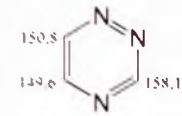
Pirimidin



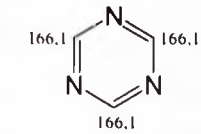
Pirazin



1,2,3-Triazin

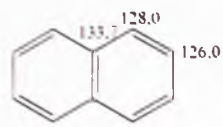


1,2,4-Triazin

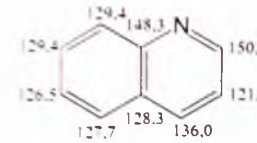


1,3,5-Triazin

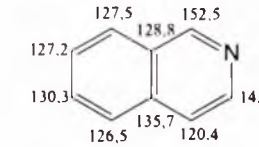
c) Thay thế nhóm =CH– trong vòng naphtalen bằng nguyên tử =N– làm thay đổi ít nhiều δ của cacbon, khi ấy tín hiệu cộng hưởng của cacbon ở vị trí α hoặc γ chuyển dịch mạnh về phía trường yếu hơn. Thí dụ:



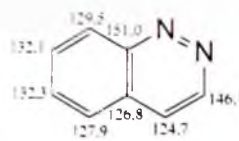
Naphtalen



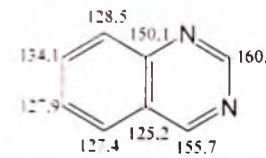
Quinolin



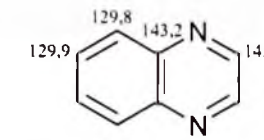
Isoquinolin



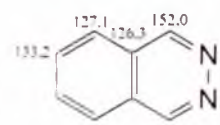
Cinolin



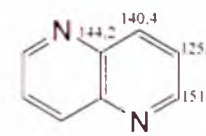
Quinazolin



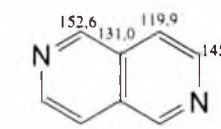
Quinoxalin



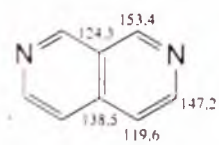
Phtalazin



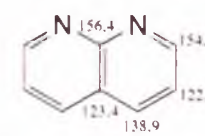
1,5-Naphtiriđin



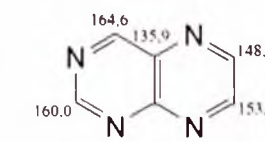
2,6-Naphtiriđin



2,7-Naphtiriđin



1,8-Naphtiriđin



Pteriđin

d) Hiệu ứng nhóm thế ở dị vòng thơm sáu cạnh đến độ chuyển dịch hóa học biểu hiện tương tự ở các dẫn xuất thế của benzen (xem Bảng 3-12).

Bảng 3-12 Độ chuyển dịch hóa học ^{13}C-NMR (δ,ppm) của các piriđin một lần thế

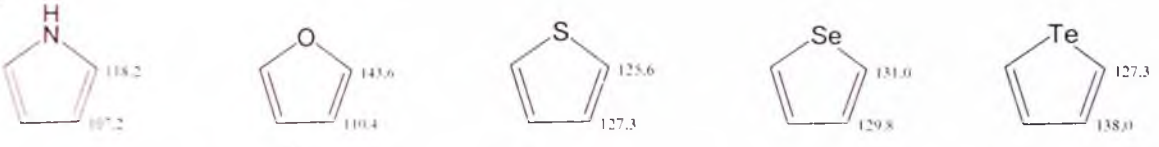
Nhóm thế	C^2	C^3	C^4	C^5	C^6
H	149,5	125,6	138,7	125,6	149,5
2-Br	142,9	129,0	139,5	123,7	151,0
2-CHO	153,1	121,6	137,5	128,3	150,3
2-CN	133,8	129,2	137,9	127,8	151,5
2-CH_3	158,7	123,5	136,1	120,8	149,5

Nhóm thế	C^2	C^3	C^4	C^5	C^6
2-NH_2	160,9	109,5	138,5	113,6	148,7
2-OH	162,3	119,8	140,8	104,8	135,2
2-OCH_3	163,1	110,5	138,7	116,7	146,6
3-Br	151,7	121,6	139,1	125,4	148,7
3-CHO	152,0	132,1	136,2	124,8	155,0
3-CN	153,2	110,5	140,6	124,8	153,8
3-CH_3	150,9	133,1	136,4	123,4	147,3
3-NH_2	137,7	145,7	122,0	125,1	138,8
3-OH	137,8	153,5	121,4	123,8	140,0
3-OCH_3	137,3	155,2	120,0	123,8	141,4
4-Br	152,6	127,6	133,2	127,6	152,6
4-CHO	151,3	123,6	141,7	123,6	151,3
4-CN	151,7	126,4	120,5	126,4	151,7
4-CH_3	150,1	125,0	147,0	125,0	150,1
4-NH_2	148,5	110,4	155,8	110,4	148,5
4-OH	139,8	115,9	175,7	115,9	139,8
4-OCH_3	150,7	109,8	164,9	109,8	150,7

3.3.2.2 Dị vòng thơm năm cạnh

a) *Các dị vòng cơ bản*

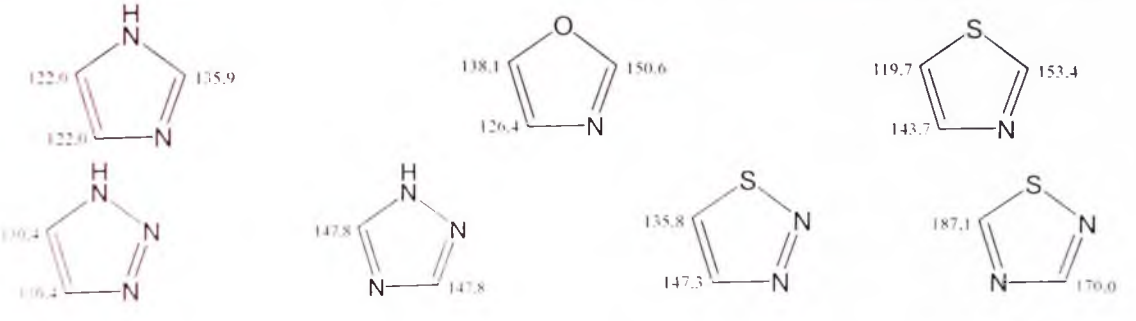
Độ chuyển dịch hóa học ^{13}C-NMR của các dị vòng cơ bản nằm trong vùng của benzen tức là trên dưới 128,5ppm. Tuy nhiên, giá trị này biến đổi theo bản chất của dị nguyên tử (O, S, Se, NH...) và vị trí của CH (α hoặc β). Dưới đây là δ (ppm) của 5 dị vòng trong axeton:



Trong số 5 hợp chất trên, furan có $\delta_{\alpha\text{-CH}}$ lớn nhất, telurophen có $\delta_{\beta\text{-CH}}$ lớn nhất, còn các δ nhỏ nhất đều thuộc về pirole.

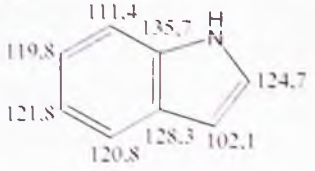
b) *Ảnh hưởng của dị nguyên tử nitrogen-piriđin*

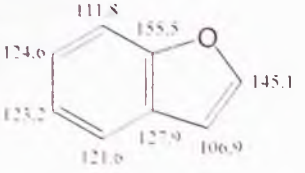
Khi đưa thêm nguyên tử nitrogen-piriđin vào dị vòng cơ bản, nguyên tử này sẽ làm cho tín hiệu ^{13}C-NMR của các nhóm CH kề bên chuyển về phía trường yếu hơn. Thí dụ:

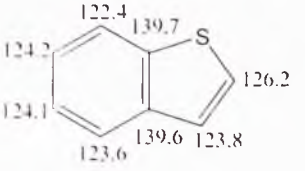


c) *Các dẫn xuất benzo[b] dị vòng cơ bản*

Tín hiệu của C^2 trong indole, benzo[*b*]furan và benzo[*b*]thiophen đều nằm ở vùng trường yếu hơn C^3. Tuy nhiên, tín hiệu của các nguyên tử cacbon còn lại thường biến đổi không theo quy luật rõ rệt. Thí dụ:





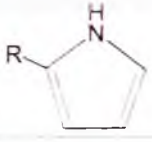
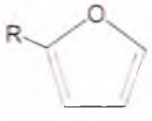
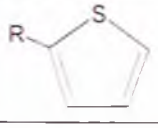


d) *Ảnh hưởng của nhóm thế*

Các nhóm thế như CH_3, $COOCH_3$ ở vị trí 2 của dị vòng cơ bản đều làm cho tín hiệu ^{13}C-NMR ở C^2 chuyển dịch về phía trường yếu. Đối với C^3, các nhóm hút electron (CHO, $COOCH_3$) cũng gây hiệu ứng tương tự, trái lại nhóm đẩy electron (CH_3) lại gây hiệu ứng ngược lại, tuy rất yếu (xem Bảng 3-13).

Hiệu ứng của nhóm thế ở vị trí 2 đối với tín hiệu của C^3 và C^4 không mạnh và không theo quy luật rõ rệt.

Bảng 3-13 Tín hiệu ^{13}C-NMR (δ,ppm) của dị vòng thơm năm cạnh chứa một dị tử và ảnh hưởng của nhóm thế

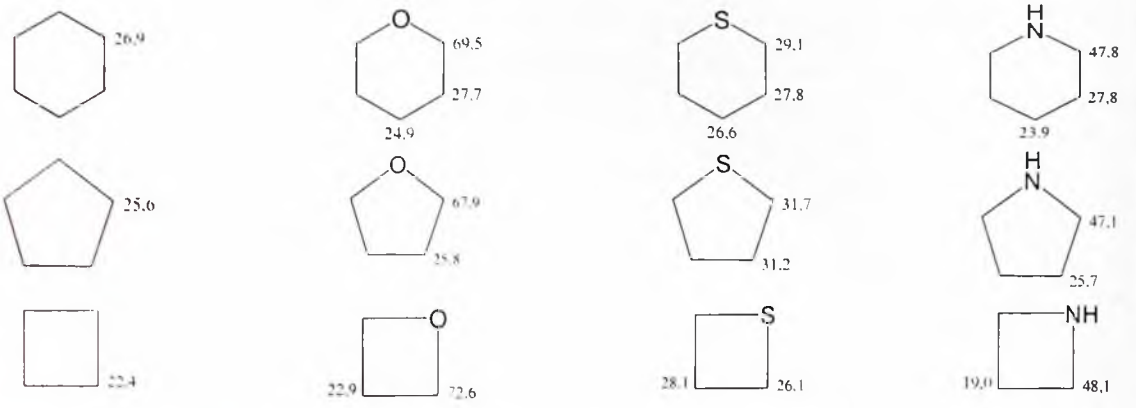
Hợp chất		C^2	C^3	C^4	C^5	δ của nhóm thế
	H	118,4	108,0	108,0	118,4	–
	CH_3	127,2	105,9	108,1	116,7	12,4
	CHO	134,0	123,0	112,0	129,0	178,9
	H	142,7	109,6	109,6	142,7	–
	CH_3	152,2	106,2	110,9	141,2	13,4
	CHO	153,3	121,7	112,9	148,5	178,2
	$COOCH_3$	144,8	117,9	111,9	146,4	159,1 – 51,8
	H	124,4	126,2	126,2	124,4	–
	CH_3	139,0	124,7	126,4	122,6	
	CHO	143,3	136,4	128,1	134,6	

3.3.2.3 Dị vòng không thơm

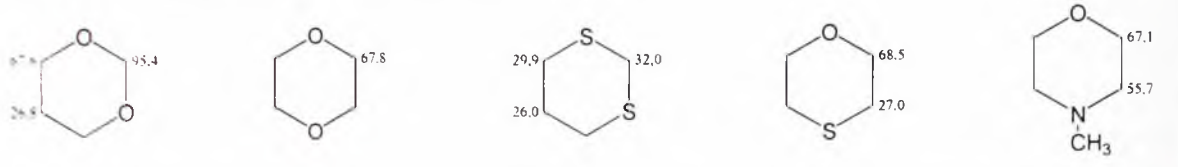
a) *Dị vòng no*

Tín hiệu ^{13}C-NMR của dị vòng no nằm ở vùng no của các xicloankan, song đều bị biến đổi ô ít hay nhiều tùy theo vị trí (vị trí α gây hiệu ứng mạnh nhất) và bản chất (O > NH > S) của dị nguyên tử.

Nguyên tử lưu huỳnh chỉ gây hiệu ứng rất yếu đến ô của các nguyên tử cacbon. Trái lại nguyên tử oxigen lại gây hiệu ứng rất mạnh đến nguyên tử cacbon kề bên làm cho ô chuyển dịch về phía trường yếu hơn khoảng 40 - 50ppm. Nguyên tử nitrogen gây hiệu ứng tương tự như oxigen, song chỉ làm chuyển dịch ô của C_α về phía trường yếu khoảng 20 - 25 ppm. Thí dụ:



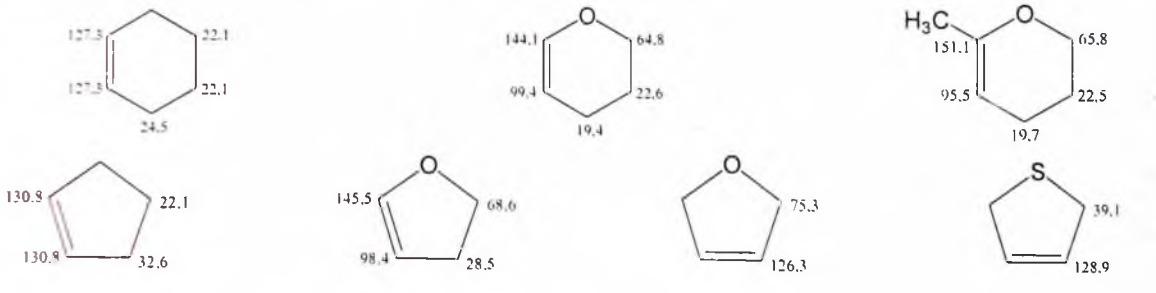
Sự có mặt dị nguyên tử thứ hai trong vòng no sáu cạnh có thể gây ảnh hưởng bổ sung đến δ của các nguyên tử cacbon. Thí dụ:



Nếu ở dị vòng no có nhóm oxo, tín hiệu cộng hưởng của nguyên tử cacbon kề bên có tăng ít nhiều với mức độ tăng ở các lactam cao hơn ở các lacton:

b) *Dị vòng không no*

Tương tự phổ ^{13}C-NMR của xicloanken, phổ ^{13}C-NMR của dị vòng không no gồm hai vùng tín hiệu là no và không no. Tuy nhiên, các dị nguyên tử có ảnh hưởng nhất định đến δ của nguyên tử cacbon kề bên, do đó tín hiệu cộng hưởng chuyển về trường yếu hơn. Thí dụ:



3.4 PHỔ KHỐI LƯỢNG

3.4.1 Phổ khối lượng của dị vòng sáu cạnh

3.4.1.1 Các khuynh hướng phân mảnh phổ biến

Phổ khối lượng của các dị vòng thơm sáu cạnh và các dẫn xuất benzo của chúng cho thấy các hệ vòng này bền vững vì các pic ion phân tử $M^{+\bullet}$ thường là pic cơ bản.

Số khối của ion phân tử có giá trị tuân theo "quy tắc nitrogen": Nếu số khối của $M^{+\bullet}$ là số chẵn, điều đó chứng tỏ phân tử không chứa hoặc chứa một số chẵn nguyên tử nitrogen; nếu là số lẻ thì chắc chắn phân tử chứa một số lẻ nguyên tử nitrogen.

Sự phân mảnh **các azin** bằng cách tách đi HCN (M-27) là một hướng chung và cho pic với cường độ tương đối cao. Đối với các hệ thơm chứa nhiều nguyên tử =N–, sự tách liên tiếp hai phân tử HCN cũng thường xảy ra, chẳng hạn pirimiđin cho cation-gốc axetilen, pteriđin cho cation-gốc đehiđropirazin. Các vòng chứa –N=N– bị phân mảnh theo hướng giải phóng N_2, đó là trường hợp của cinolin, benzo-1,2,3-triazin và có thể cả phtalazin.

Phổ khối lượng của các **ion piryli** và **thiini** (hay thiopiryli) chưa được khảo sát nhiều, chủ yếu vì chúng không bay hơi. Tuy vậy, sự phân cắt CO hoặc CS là hướng phân mảnh chủ yếu.

Đối với các ***N*-oxit dị vòng** sự phân mảnh loại bớt nguyên tử oxigen là phổ biến, tuy nhiên pic M-16 đôi khi có cường độ thấp nếu có nhóm thế ở vị trí α chứa liên kết C-H làm cho nguyên tử oxigen bị ngắt ra cùng với hiđrogen dưới dạng gốc hiđroxyl. Khi ấy xuất hiện pic M-17.

Các **2-metylazin** có thể bị phân mảnh cả theo hướng tách HCN và hướng tách CH_2CN. Khi có nhóm ankyl lớn hơn metyl, còn xảy ra sự phân cắt β và phân cắt γ, mà một hướng quan trọng là chuyển vị kiểu *McLafferty*.

Trong khi **2-piriđon** bị phân mảnh theo cách cắt CO để tạo ra cation-gốc pirole và 3-hiđroxipiriđin bị tách HCN tạo ra cation-gốc furan, thì 4-piriđon lại bị phân mảnh theo cả hai hướng trên.

2-Piron bị cắt CO tạo ra cation-gốc furan, còn 4-piron bị phân mảnh chủ yếu theo hướng *retro Diels-Alder*.

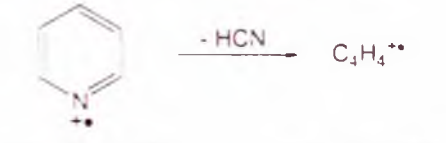
Sự phân mảnh **các dị vòng no** thường bắt đầu bằng cách tách nguyên tử hiđrogen ở cacbon α rồi phân cắt liên kết C_α-C_β. Nhiều dị vòng chứa lưu huỳnh bị phân mảnh theo hướng mất đi nguyên tử lưu huỳnh hoặc mảnh chứa lưu huỳnh.

Sau đây là phổ khối lượng của các loại dị vòng sáu cạnh.

3.4.1.2 Dị vòng sáu cạnh chứa nitrogen

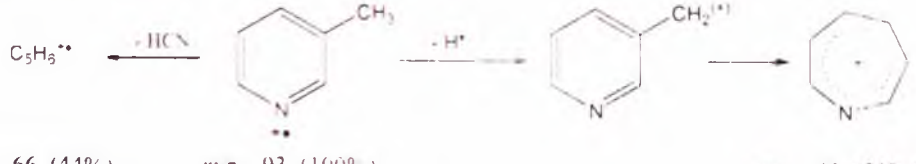
a) *Piriđin và các dẫn xuất*

• Vòng piriđin rất bền trước sự bẻn phá bằng chùm electron. Phổ khối lượng của piriđin được đặc trưng bởi hai pic cơ bản là $M^{+\bullet}$ và $(M - HCN)^{+\bullet}$ với cường độ rất cao:



m/z 79 (100%) *m/z* 52 (76%)

• Các dẫn xuất thế của piriđin cũng có thể cho ion $(M\text{-}HCN)^{+\bullet}$ trên phổ cùng với các ion mảnh sinh ra theo các hướng khác. Thí dụ: 3-metylpiriđin cho ion piridylmetylen hay đúng hơn là ion azatropili:

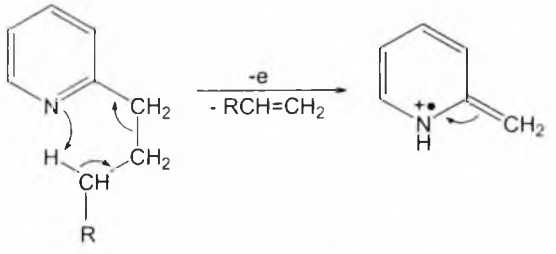


m/z 66 (44%) *m/z* 93 (100%) *m/z* 92 (31%)

2-Metylpiriđin khác với các đồng phân vị trí 3 và 4 ở chỗ có khuynh hướng cao loại bỏ gốc metyl. Tương tự như vậy, 2-etylpiriđin dễ loại đi gốc etyl, trong khi đó 3-etylpiriđin lại dễ bị loại bỏ gốc metyl vì ion mảnh (M-15) có độ ổn định cao.

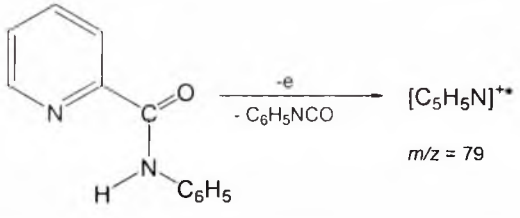
4-Etylpiriđin và nói chung các 4-ankylpiriđin bị phân mảnh tương tự 3-etylpiriđin nhiều hơn là 2-etylpiriđin.

Một nhóm ankyl chứa hơn ba nguyên tử cacbon ở vị trí 2 của piriđin có thể bị cắt liên kết β theo chuyển vị *Mc Lafferty* :



2- và 3-Axetylpiriđin có phổ khối lượng rất khác nhau: 3-axetylpiriđin bị phân mảnh tương tự axetophenon bằng cách loại đi nhóm metyl rồi loại bỏ CO tạo thành ion $C_5H_4N^+$ có *m/z* 78 sau đó cho ion $C_4H_2^+$ với *m/z* 50. Trái lại, trên phổ của 2-axetylpiriđin có pic với cường độ tương đối rất cao (M-42) biểu hiện sự loại đi xeten CH_2=C=O, tiếp theo là sự loại đi HCN ứng với ion mảnh (M - CH_2CO - HCN), còn mảnh (M - CH_3) có cường độ thấp.

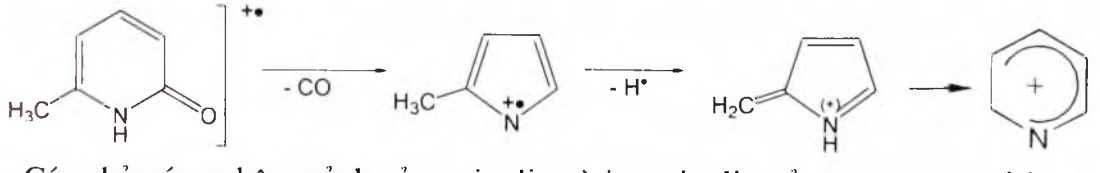
Các axit piriđincacboxylic và dẫn xuất ở nhóm chức bị phân mảnh tương tự các axetylpiriđin. Chẳng hạn, este và amit của axit nicotinic (đồng phân vị trí 3) tạo ra ion nicotinyl (*m/z* 106) là chủ yếu, trong khi đó các dẫn xuất của axit picolinic (đồng phân vị trí 2) lại loại bỏ nhóm thế, như ở thí dụ sau:



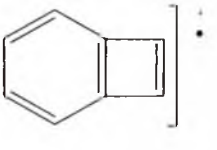
Sự phân mảnh các hợp chất nitro của piriđin xảy ra với xác suất rất cao là loại đi nhóm nitro. Chẳng hạn, 2-cloro-5-nitropiriđin cho ion M-46(NO_2) với cường độ 100% và mảnh với cường độ chỉ 25% là M-58(NO•+CO).

Nguyên tử halogen liên kết trực tiếp với nhân piriđin không dễ bị loại bỏ, song nếu halogen ở bên cạnh nhóm metyl thì lại dễ bị tách HHal. Thí dụ trường hợp của 2-cloro-3-metylpiriđin. Tương tự như vậy, 2-amino-3-metylpiriđin bị tách đi NH_3.

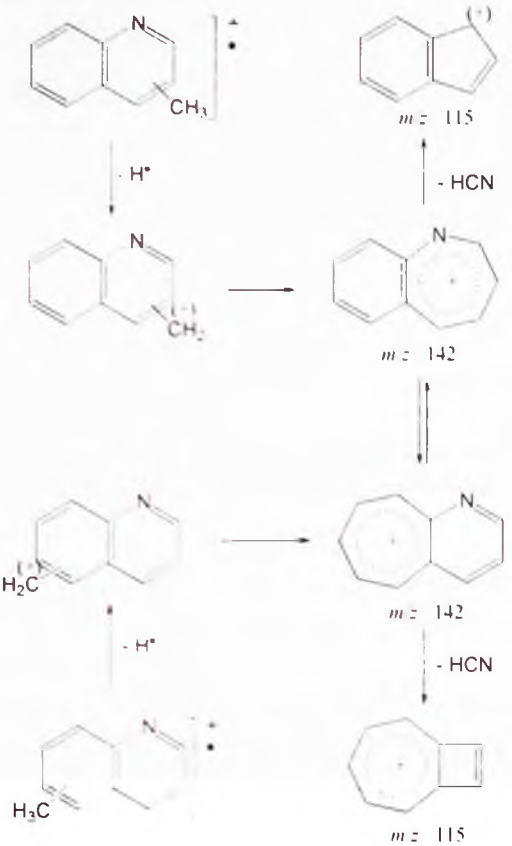
Phổ của 2-piriđon (dạng tautome của 2-hiđroxipiriđin) có một pic mạnh nói lên sự tách đi CO, pic tương ứng đối với 4-piriđon và 3-hiđroxipiriđin có cường độ yếu hơn rất nhiều. Sự tách CO cũng là hướng chủ yếu tìm thấy trên phổ của *N*-metyl-2-piriđon và 6-metyl-2-piriđon:



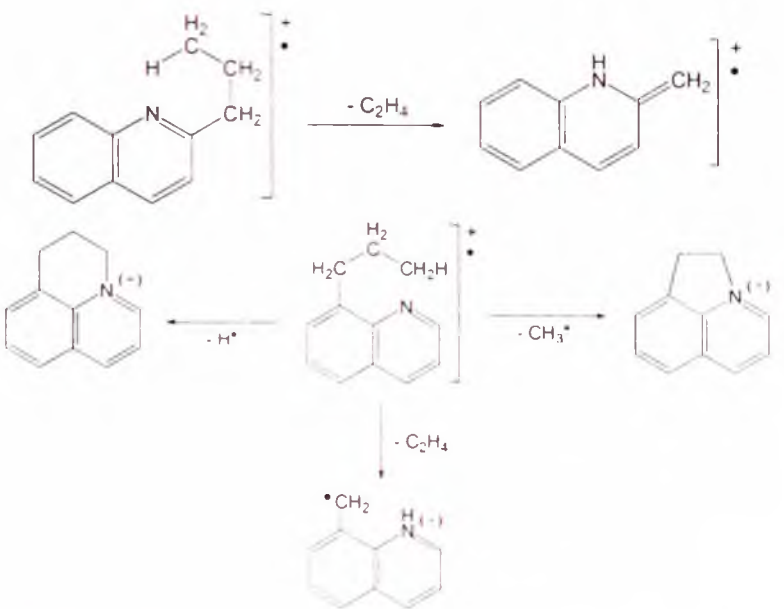
• Các phản ứng phân mảnh của quinolin và isoquinolin xảy ra tương tự piriđin, chẳng hạn chúng dễ dàng tách HCN, sinh ra cation-gốc bixiclic:



Các metylquinolin trong quá trình phân mảnh có thể sinh ra các cation azabenzotropili hoặc piriđotropili theo sơ đồ:

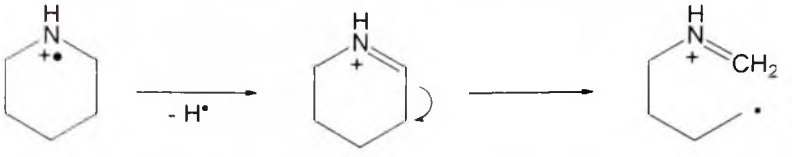


Nếu có nhóm ankyl chứa ≥ 3C ở vị trí 2 hoặc 8 của quinolin thì xảy ra sự chuyển vị *Mc Lafferty*. Thí dụ:

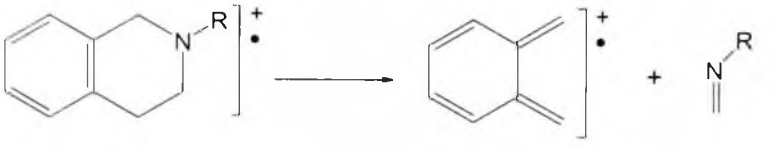


Đối với 8-hiđroxiquinolin, 2-quinolon và ở mức độ thấp hơn ở 4-quinolon, hướng loại bỏ CO biểu hiện mạnh mẽ hơn ở các hiđroxiquinolin khác. Trên phổ của 2-metoxi- và 8-metoxiquinolin có pic mạnh ứng với sự loại đi CH_2=O hoặc CHO', trong khi các đồng phân vị trí khác lại cho pic nói lên sự loại đi nhóm metyl rồi đến CO.

• Sản phẩm perhiđro hóa piriđin là piperiđin bị phân mảnh bằng cách loại đi các nguyên tử hiđrogen ở vị trí α, sau đó xảy ra sự phân cắt β:



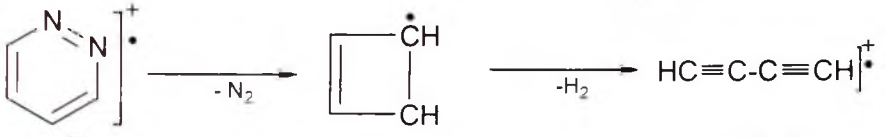
Benzo[c]piperiđin hay là 1,2,3,4-tetrahiđroisoquinolin phân hủy theo kiểu *retro Diels-Alder*:



R = H, $COCH_3$

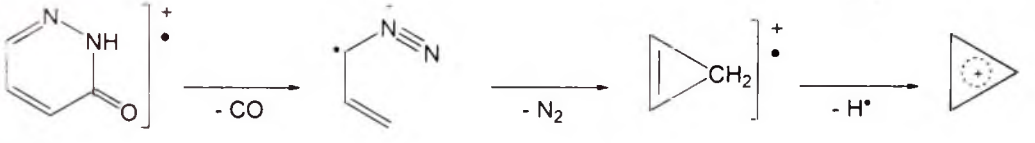
b) *Điazin và các dẫn xuất*

• *Piriđazin* bị phân mảnh chủ yếu theo hướng loại đi N_2 sau đó loại tiếp H_2:



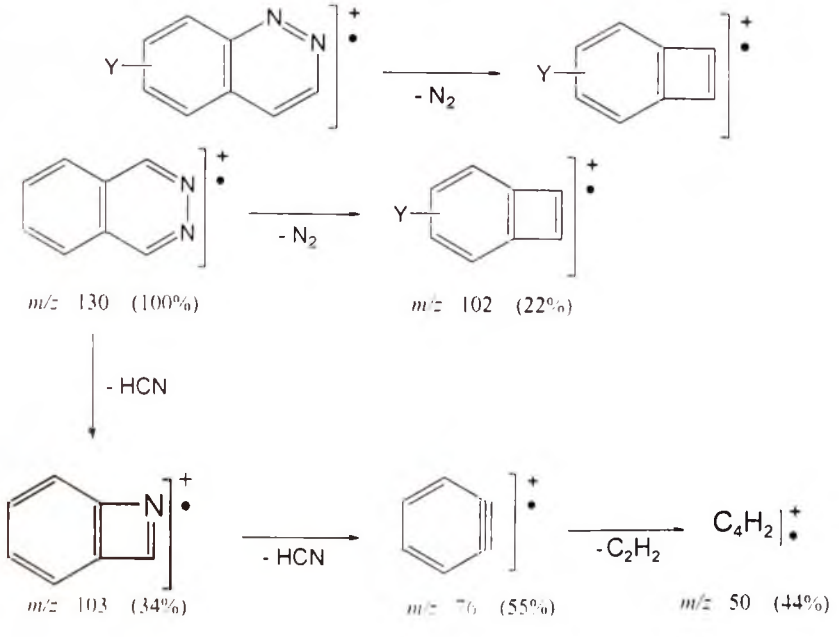
m/z 85 *m/z* 52 *m/z* 50

Các cloropiriđazin cũng bị phân mảnh loại đi N_2, trong khi đó các metoxipiriđazin khởi đầu bị phân mảnh bằng cách loại đi H• hoặc CHO•. Các ion mảnh gặp trên phổ của các piriđazinon chủ yếu là M-CO hoặc M-CHO• và sản phẩm loại bỏ N_2:



m/z 96 (33%) *m/z* 68 (78%) *m/z* 40 (11%) *m/z* 39 (100%)

Các benzopiriđazin bị phân mảnh có thể theo những hướng khác nhau tùy theo vị trí của nhóm –N=N–. Chẳng hạn, các cinolin có nhóm thế ở vòng benzen loại đi N_2 là chính; trong khi đó hướng chủ yếu của sự phân mảnh phtalazin lại là loại đi HCN:

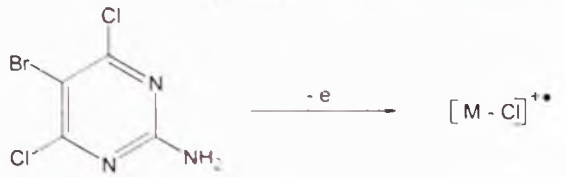


m/z 130 (100%) *m/z* 102 (22%)

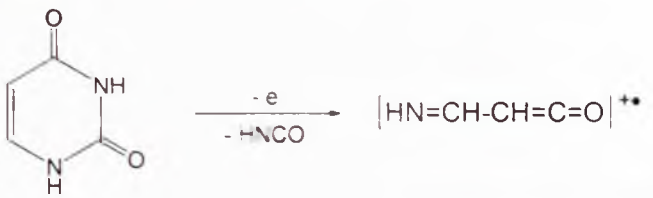
m/z 103 (34%) *m/z* 76 (55%) *m/z* 50 (44%)

• Phổ của *pirimiđin* có pic mạnh M-HCN. Các dẫn xuất 2-amino- và 4-amino- cũng phân mảnh tương tự pirimiđin, tức là loại đi HCN. Trái lại, các ankyl- hoặc ankoxipirimiđin với nhóm thế ở kế bên nguyên tử nitrogen lại bị phân mảnh tương tự 2-ankylpiriđin.

Khuynh hướng loại đi một nhóm thế biểu hiện ở các vị trí 2, 4 và 6 cao hơn nhiều so với vị trí 5, chắc hẳn đó là do vị trí 5 không phải là vị trí kề bên nguyên tử nitrogen-piriđin. Chẳng hạn, ta biết rằng bình thường thì nguyên tử brom dễ bị loại hơn nguyên tử clo, song trong sự phân mảnh của hợp chất dưới đây, xảy ra hiện tượng ngược lại:

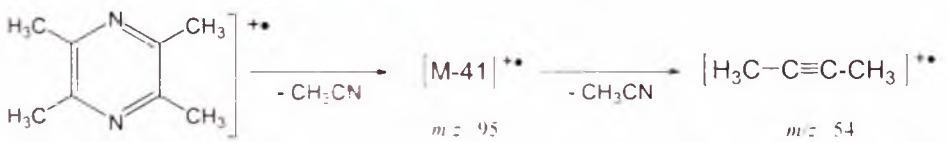


Một trong những dẫn xuất quan trọng của pirimiđin là uraxin, chất này bị phân mảnh theo hướng loại đi HNCO:

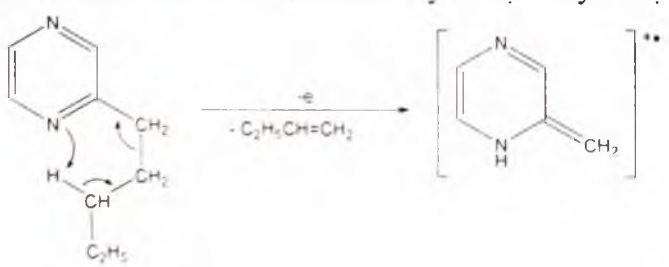


Khảo sát *N*-metyluraxin người ta thấy CH_3NCO bị loại thay cho HNCO. 6-Metyluraxin cũng bị loại HNCO, sau đó đến gốc CH_3; tuy vậy 5-metyluraxin (hay thimin) lại ưu tiên bị loại CO.

• Sự phân mảnh của các *ankylpirazin* xảy ra tương tự 2-ankylpiriđin. Tetrametylpirazin bị loại liên tiếp hai phân tử CH_3CN như sau:



Nếu mạch nhánh có chiều dài đủ lớn, có thể xảy ra sự chuyển vị *Mc Lafferty*. Thí dụ:

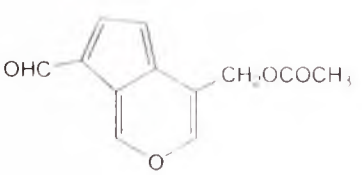


3.4.1.3 Dị vòng sáu cạnh chứa oxigen hoặc lưu huỳnh

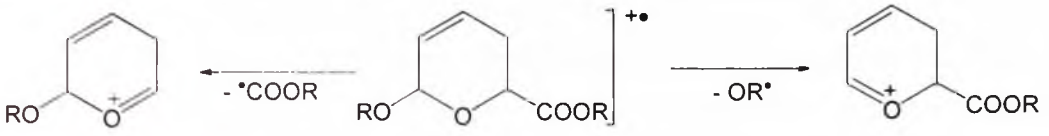
a) *Piran và piron*

• Phổ khối lượng của piran còn ít được nghiên cứu.

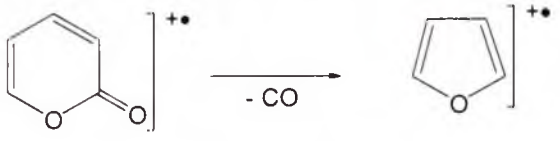
Một dẫn xuất của piran (có công thức cấu tạo ở bên) bị phân mảnh chủ yếu theo hướng loại đi xeten và CO hoặc xeten và $CHO^{\bullet}$.



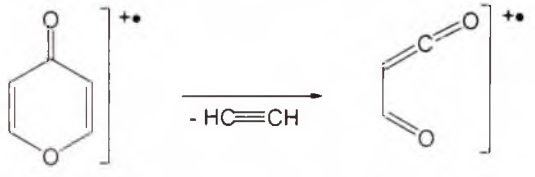
Ankyl 2-ankoxi-5,6-đihiđro-2*H*- piran-6-cacboxylat bị loại đi RO• và •COOR:



• *2-Piron* bị phân mảnh theo hướng loại đi CO là chính, để hình thành cation-gốc furan (có thể đi qua một sản phẩm mạch hở):



Đối với *4-piron*, khả năng loại đi CO là rất thấp, hướng chính của sự phân mảnh là "phân hủy điện" theo kiểu gọi là *retro Diels-Alder*:

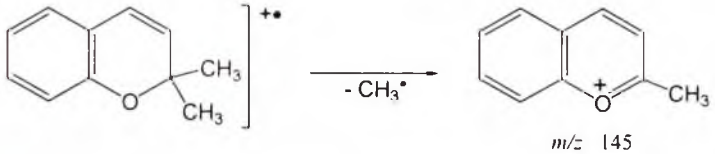


Các ankyl-2-piron, sau khi bị loại CO sẽ bị loại một nguyên tử hiđrogen ở nhóm ankyl và mở rộng vòng tạo thành cation piryli bền vững.

b) *Các dẫn xuất benzo của piran và piron*

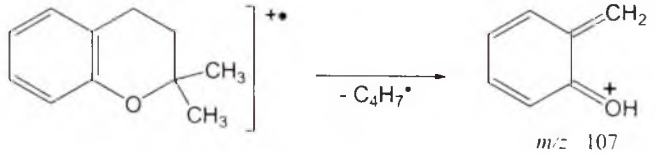
• *Cromen và croman*

Đimetylcromen bị phân mảnh theo hướng loại đi một gốc metyl để tạo ra ion benzopiryli bền vững:



m/z 145

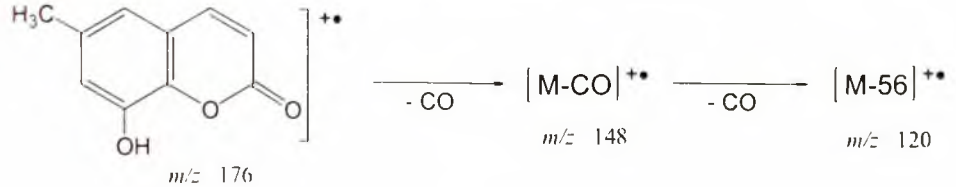
Nếu dị vòng đã được bão hòa, hướng phân mảnh lại là phản ứng *retro Diels-Alder*. Đó là trường hợp của 2,2-đimetylcroman:



m/z 107

• *Coumarin*

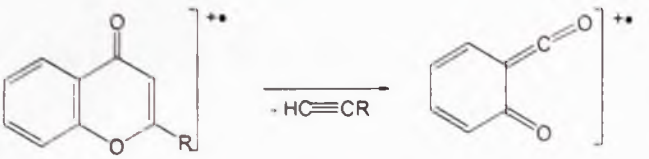
Tương tự 2-piron, coumarin phân mảnh theo cách loại đi CO tạo ra benzofuran; sự phân mảnh benzofuran sẽ đề cập đến ở mục sau. Các nhóm thế trong vòng benzen như CH_3, OCH_3, OH,... không cản trở hướng phân mảnh này. Thí dụ:



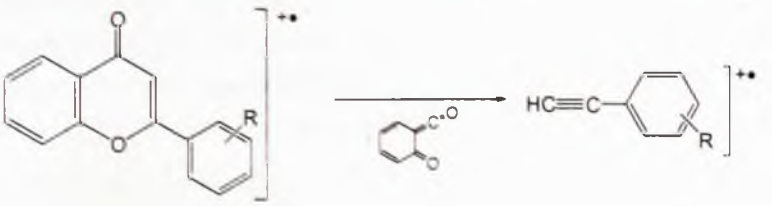
m/z 176 *m/z* 148 *m/z* 120

• *Cromon và flavon*

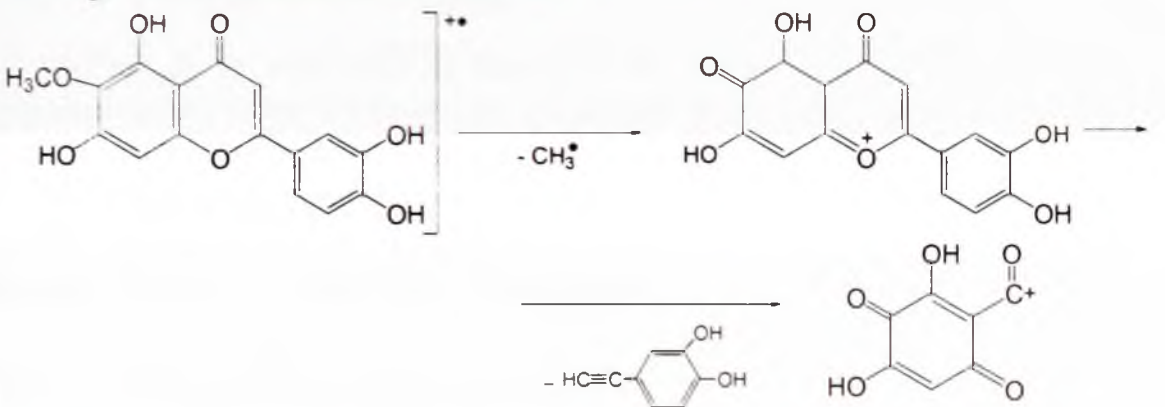
Khi không có nhóm thế trong vòng benzen, cromon bị phân mảnh theo hai hướng chính là loại đi CO và phân hủy điện. Thí dụ:



Hướng phân mảnh chủ yếu của các flavon cũng là phân hủy điện:

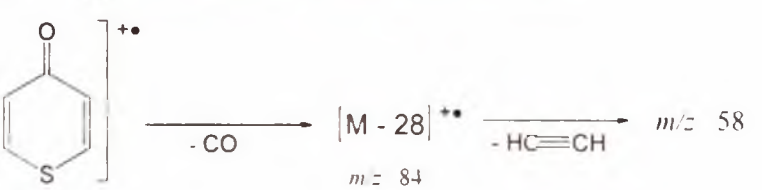


Đối với các 6-metoxiflavon, trước khi phân mảnh theo kiểu phân hủy điện đã xảy ra sự loại đi gốc metyl từ nhóm metoxi. Thí dụ:



c) *Thiapiron*

Tính chất phổ của 4-thiapiron khác với của 4-piron ở chỗ ưu tiên loại đi CO chứ không phải HC≡CH ở ngay trong bước phân mảnh đầu tiên:



Rất có thể ion mảnh $[M-28]^{+\bullet}$ có cấu trúc thiophen.

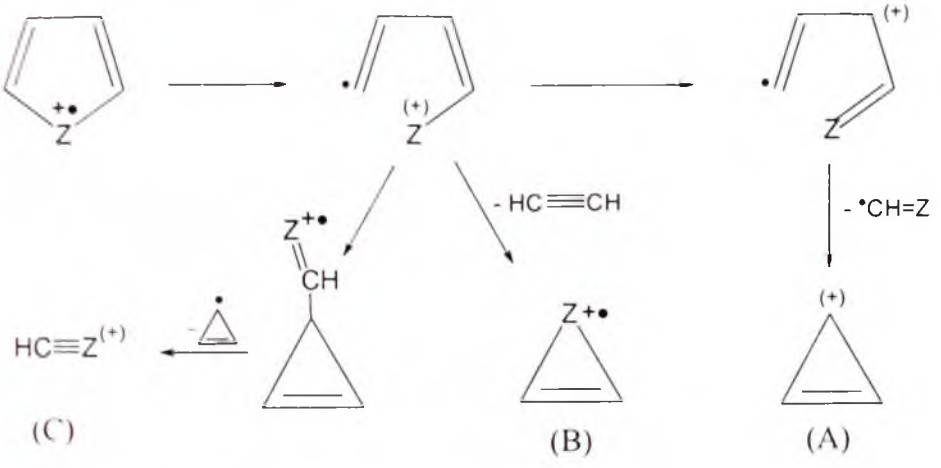
3.4.2 Phổ khối lượng của dị vòng năm cạnh

3.4.2.1 Nhận xét chung và các khuynh hướng phân mảnh phổ biến

Trong số năm nguyên tố N, O, S, Se, Te thường giữ vai trò dị nguyên tử của dị vòng năm cạnh, nitrogen và oxigen chỉ có một đồng vị chính trong tự nhiên. Lưu huỳnh có hai đồng vị tự nhiên chủ yếu là ^{32}S và ^{34}S với tỉ lệ 25 : 1, cho nên thiophen có hai pic ion phân tử với

tỉ lệ cường độ xấp xỉ như vậy. Tình hình đối với Se và Te còn phức tạp hơn nhiều, do trong thiên nhiên tồn tại nhiều đồng vị. Cụ thể là ^{76}Se (9,1%), ^{77}Se (7,5%), ^{78}Se (23,6%), ^{80}Se (50%), ^{82}Se (8,8%) và ^{122}Te (2,5%), ^{123}Te (0,9%), ^{124}Te (4,7%), ^{125}Te (7%), ^{126}Te (18%), ^{128}Te (31,8%), ^{130}Te (34,8%).

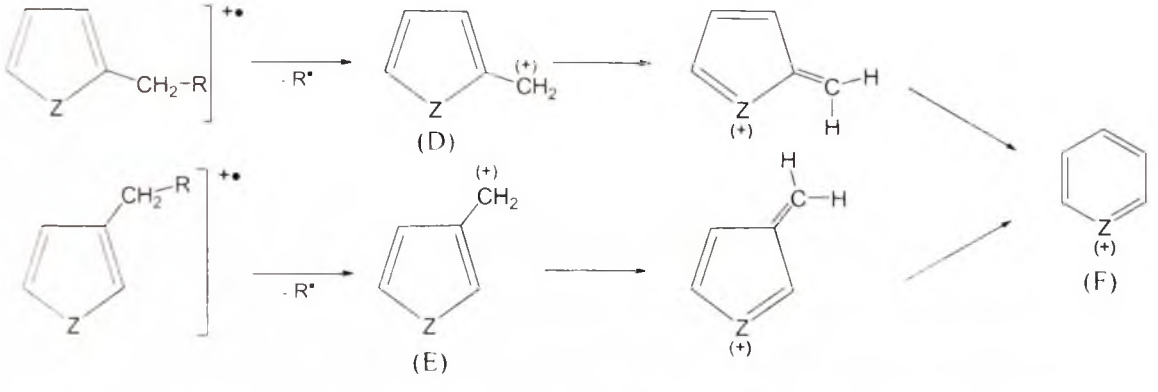
Các dị vòng thơm cơ bản chỉ chứa một dị tử (pirole, furan, thiophen, selenophen, telurophen) bị phân mảnh chủ yếu theo sơ đồ sau:



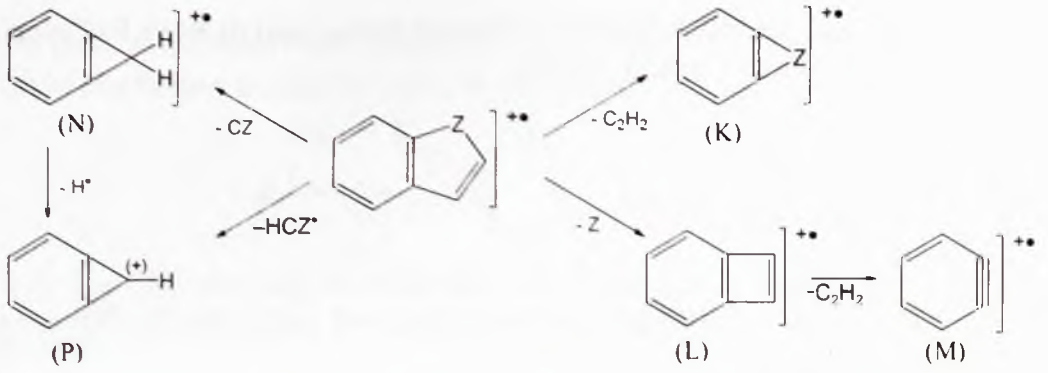
Trên các phổ đồ khối lượng, pic ion phân tử luôn luôn là pic cơ bản. Ion xiclopropenyl (A) cũng chiếm một pic quan trọng, song chỉ ở mức độ yếu trong trường hợp thiophen và selenophen, còn telurophen không cho pic này. Ion B sinh ra do sự loại đi axetilen từ ion phân tử cũng xuất hiện trên phổ của pirole, thiophen và selenophen, song lại vắng mặt trên phổ của furan và rất yếu trên phổ của telurophen. Ion C xuất hiện trên phổ của pirole và thiophen nhiều hơn trên phổ của furan và selenophen và gần như vắng mặt trên phổ của telurophen.

Các dẫn xuất 2- và 3-ankyl- của furan, thiophen và pirole có phổ tương tự dị vòng tương ứng mà không có nhóm thế.

Ngoài sự phân mảnh theo hướng sinh ra A, B và C ở trên, còn hướng phân cắt β nhóm thế ankyl tạo ra các ion D và E, cả hai sẽ chuyển vị cùng tạo thành ion F tương đối bền và biểu hiện bằng một pic cơ bản trên phổ:



Sự phân mảnh của các benzo[*b*] dị vòng cơ bản có thể xảy ra theo các hướng sau đây:



Trừ benzo[*b*]telurophen, pic ion phân tử đều là pic cơ bản. Trên phổ của benzo[*b*] thiophen và benzo[*b*]telurophen, pic tương ứng với K chỉ có cường độ yếu. Hướng loại đi dị nguyên tử Z biểu hiện rõ ở benzotelurophen sau đến benzoselenphen. Còn hướng tạo thành các ion N và P xảy ra khá mạnh ở các benzo[*b*]dị vòng cơ bản, trừ benzotelurophen.

Đối với các azole (dị vòng chứa hai và hơn hai dị tử), các hướng phân mảnh quan trọng nhất như sau :

• Loại đi RCN hoặc HCN : hướng này xảy ra ở imiđazole, thiazole, oxađiazole và pirazole, song không thấy rõ ở oxazole.

• Loại đi $RCO^{(+)}$: đó là trường hợp của oxazole và 1,3,4-oxađiazole.

• Loại đi $NO^{(+)}$ và/hoặc $NO^{\bullet}$ ở furazan (1,2,5-oxađiazole) và sydnon.

• Loại đi N_2 từ triazole và tetrazole.

Các dị vòng no năm cạnh như piroliđin, tetrahiđrofuran, tetrahiđrothiophen,... bị loại $H^{\bullet}$ ở vị trí α, trong khi đó tetrahiđroselenophen lại bị loại $H^{\bullet}$ ở vị trí β. Ngoài hướng trên, các quá trình phân mảnh còn làm tách đi C_2H_2, C_3H_6, $C_3H_7^{\bullet}$, v.v...

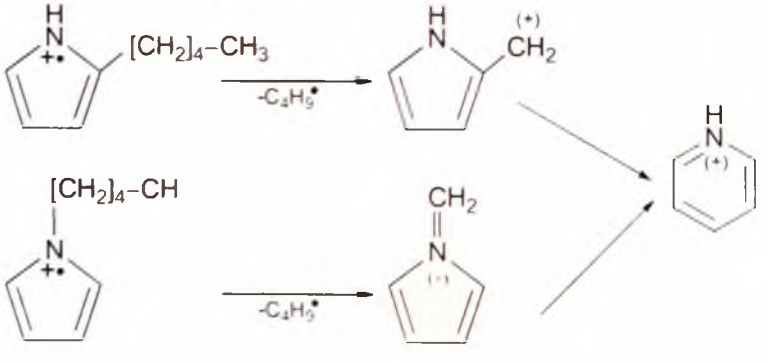
Sau đây là phổ khối lượng của một số loại dị vòng năm cạnh.

3.4.2.2 Dị vòng năm cạnh chỉ chứa nitrogen

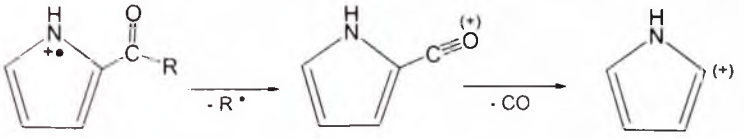
a) *Pirole và dẫn xuất*

• *Pirole* không chứa nhóm thế bị phân mảnh theo như sơ đồ chung nêu ở trên tạo nên các mảnh $C_3H_3^{(+)}$ (A; *m/z* 39), $C_2H_2NH^{(+\bullet)}$ (B; *m/z* 41), $HC{\equiv}NH^{(+)}$ (C; *m/z* 28). Ngoài ra, còn xảy ra sự loại đi HCN tạo thành ion mảnh có *m/z* 40.

N-Ankyl- cũng như *C*-ankylpirole đều bị phân cắt β và mở rộng vòng thành ion piriđini (*m/z* 80) với cường độ cao. Ngoài ra, *N*-ankylpirole với nhóm ankyl dài hơn metyl còn có thể tạo ra ion mảnh *N*-metylpirole. Thí dụ:

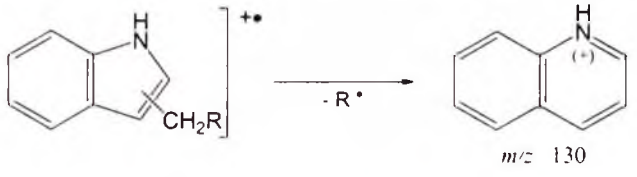


C-Axyl- và *C*-ankoxicacbonylpirole có khuynh hướng loại đi R• và RO• sinh ra cation axyli, sau đó cation này sẽ loại đi CO. Thí dụ:



Trên phổ của axit pirole-2-cacboxylic xuất hiện các pic sau: $M^{+\bullet}$ *m/z* 111 (100%), M-17 *m/z* 94 (22%), M-18 *m/z* 93 (80%), 93-28 (CO) *m/z* 65 (30%), 94-28 (CO) *m/z* 66 (20%) và $C_5H_3^+$ *m/z* 39 (22%).

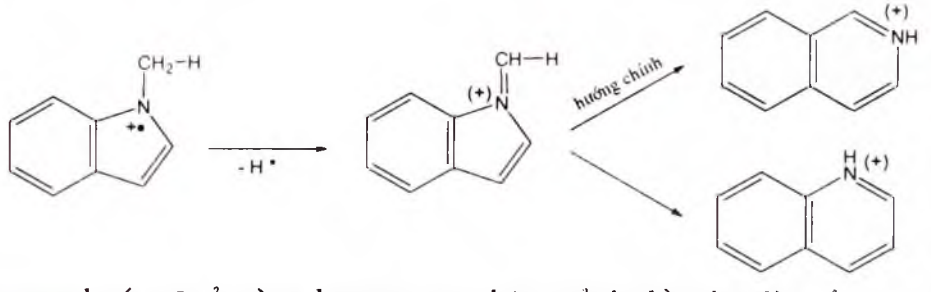
• *Inđole và ankylinđole* có phổ gần với phổ của pirole. Nếu nhóm ankyl ở phía dị vòng, sự phân mảnh thường tạo ra ion quinolini (dẫn xuất benzo của ion piriđini):



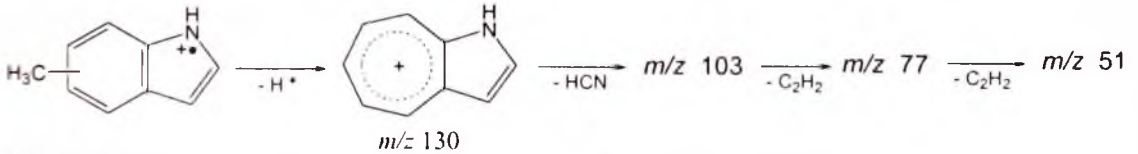
m/z 130

Sau đó ion quinolini sẽ loại HCN rồi C_2H_2 sinh ra ion $C_6H_5^+$ có cấu trúc mạch hở, ion này sẽ loại C_2H_2 nữa tạo nên ion có *m/z* 51.

Trong khi 2-metylinđole bị phân mảnh sinh ra ion quinolini thì 1-metylinđole lại ưu tiên cho ion isoquinolini hơn là ion quinolini:

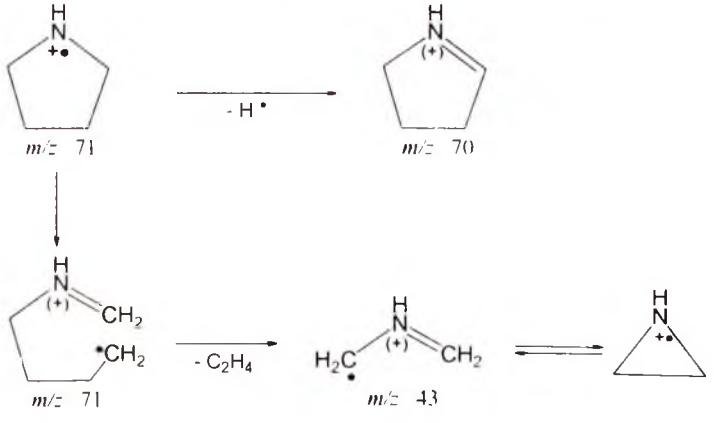


Khi nhóm metyl có mặt ở vòng benzen, sự phân mảnh đầu tiên là mở rộng vòng đó sinh ra ion azaazulini:



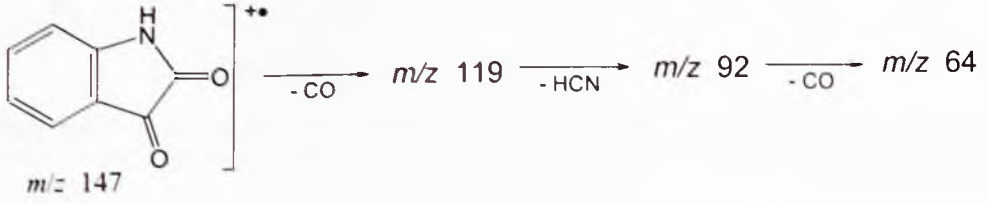
m/z 130

• *Piroliđin* bị phân mảnh sinh ra các ion mảnh M-1 và M-28 như sau:



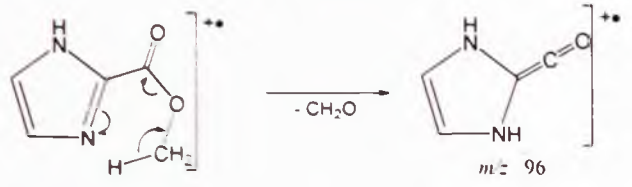
m/z 71 *m/z* 70 *m/z* 71 *m/z* 43

Sự phân mảnh của *N*-metylpiroliđin xảy ra tương tự như piroliđin. Đáng chú ý là dẫn xuất đioxo của benzopiroliđin là isatin dễ loại đi hai CO xen kẽ với loại đi HCN:

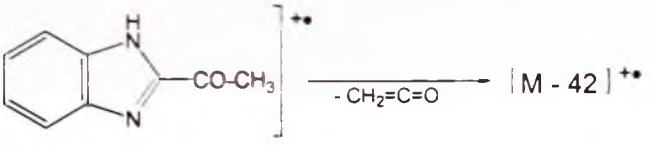


b) *Các azole*

• *Imiđazole* và các dẫn xuất metyl có khuynh hướng cao loại đi HCN. Trên phổ của metyl imiđazole-2-cacboxylat có pic với *m/z* 96 thuộc về cation sinh ra do sự tách đi CH_2O:



Benzimiđazole không chứa nhóm thế loại đi HCN hai lần, trong khi đó 2-axetylbenzimiđazole loại đi xeten trước tiên:



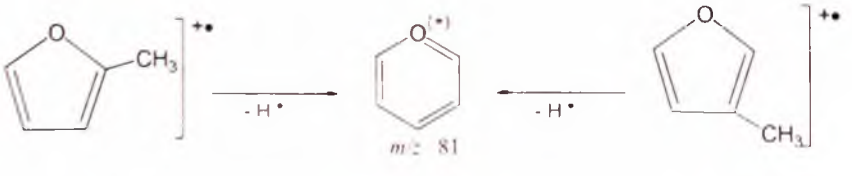
• Tương tự imiđazole, *pirazole* loại đi HCN là hướng chính. Nếu có nhóm metyl ở kề bên nguyên tử nitrogen, nhóm này có thể bị loại đi ở dạng CH_3CN. Sự mở rộng dị vòng năm cạnh thành dị vòng sáu cạnh cũng là một hướng phân mảnh. Trong trường hợp nhóm metyl đính vào nguyên tử nitrogen, hướng phân mảnh đầu tiên là loại đi nguyên tử hiđrogen hoặc gốc metyl.

3.4.2.3 Dị vòng năm cạnh chứa oxigen

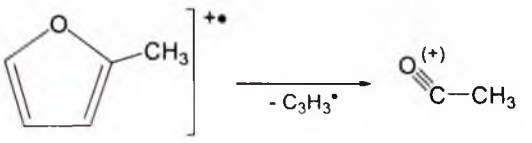
a) *Furan và dẫn xuất*

• *Furan* không chứa nhóm thế bị phân mảnh chủ yếu theo hướng loại đi CHO• sinh ra ion $C_3H_3^{(+)}$. Bên cạnh đó, còn xảy ra sự loại bỏ C_2H_2 và sự hình thành ion mảnh $CHO^{(+)}$ có *m/z* 29.

Phổ của 2- và 3-metylfuran giống nhau ở chỗ cùng loại đi nguyên tử hiđrogen và mở rộng vòng sinh ra ion piryli:



Tuy vậy, chỉ 2-metylfuran mới loại đi C_3H_3• để sinh ra ion $CH_3CO^{(+)}$, nhờ vậy có thể phân biệt 2 đồng phân vị trí này:

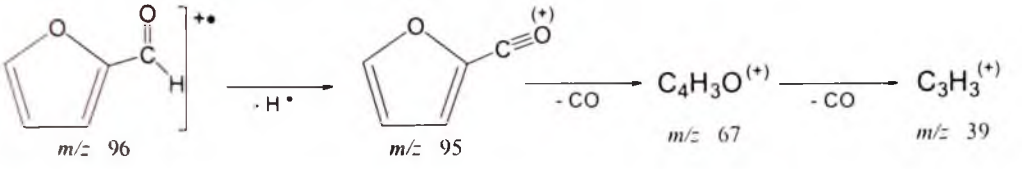


m/z 43

Khi có nhóm thế COR (R = H, ankyl, *O*-ankyl) ở vị trí 2 trong vòng furan, thường xảy ra sự loại đi R• như sau:

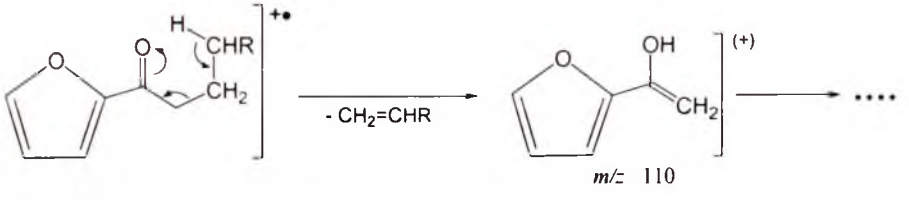
m/z 95

Thí dụ furfural bị phân mảnh theo sơ đồ sau:



m/z 96 *m/z* 95 *m/z* 67 *m/z* 39

Nếu nhóm R ở C=O là mạch thẳng và chứa ≥3C, có thể xảy ra sự chuyển vị *Mc Lafferty*:



m/z 110

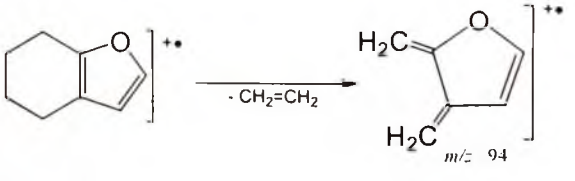
• Về *benzofuran*, độ bền cao của vòng benzen so với vòng furan cũng biểu hiện trên phổ, đó là sự ưu tiên loại đi CO. Các dẫn xuất thế của benzofuran chịu sự phân mảnh đầu tiên tương tự các dẫn xuất tương ứng của furan và của benzen. Thí dụ các metylbenzofuran bị loại đi nguyên tử hiđrogen; các benzofuran chứa nhóm thế 2-COR bị loại đi gốc R•, sau đó loại đi CO sinh ra ion $C_7H_5^{(+)}$ có *m/z* 89.

Fluoro- và clorobenzofuran (halogen ở vòng benzen) loại đi CO trước rồi loại đi nguyên tử halogen sau, trong khi đó trình tự ngược lại xảy ra ở bromobenzofuran.

Sự phân mảnh của nitrobenzofuran xảy ra trước hết ở nhóm nitro (loại đi NO•, NO_2•,...) rồi mới đến nguyên tử oxigen của dị vòng (dưới dạng CO).

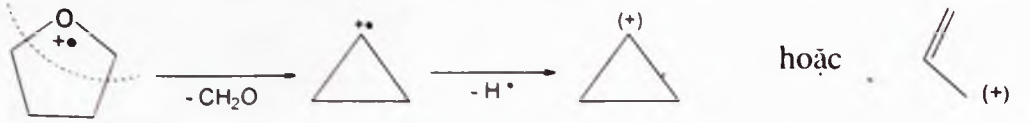
Metoxibenzofuran bắt đầu sự phân mảnh bằng cách loại đi nhóm metyl ete, rồi sau đó loại đi một hay hai phân tử CO.

Tetrahiđrobenzofuran dễ dàng bị phân mảnh theo kiểu *retro Diels-Alder*:

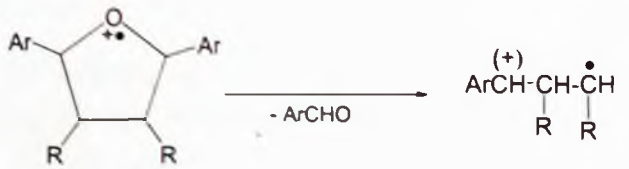


m/z 94

Phổ khối lượng của tetrahiđrofuran được khảo sát trên cơ sở sử dụng 2,2,5,5-d_4-tetrahidrofuran và 3,3,4,4-d_4-tetrahiđrofuran cho thấy đã xảy ra sơ đồ phân mảnh như sau:



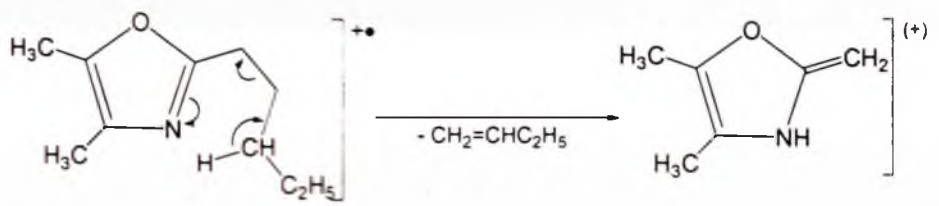
Khi ở các vị trí 2 và 5 của tetrahiđrofuran đều có nhóm aryl, sự phân mảnh đầu tiên là loại đi anđehit thơm:



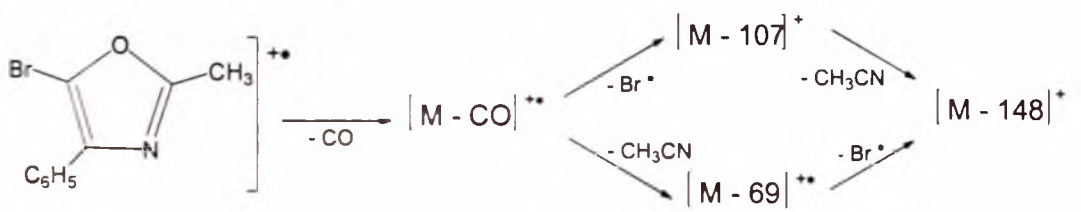
b) *Các oxazole*

• *Oxazole* tỏ ra kém bền so với furan và pirole dưới tác dụng của dòng electron. Trong quá trình phân mảnh đầu tiên là mở vòng, oxazole loại đi HCO• dễ hơn là loại đi HCN. Khác với pirole, khả năng loại đi axetilen từ oxazole là rất thấp.

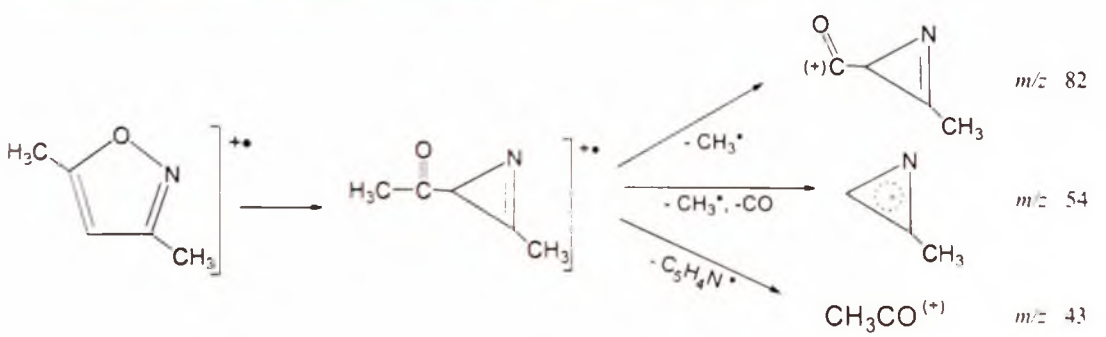
Khi có nhóm ankyl mạch dài liên kết với nguyên tử cacbon ở bên cạnh nitrogen, một trong những hướng phân mảnh chủ yếu là chuyển dịch nguyên tử hiđrogen sang nguyên tử nitrogen theo kiểu *Mc Lafferty*. Thí dụ:



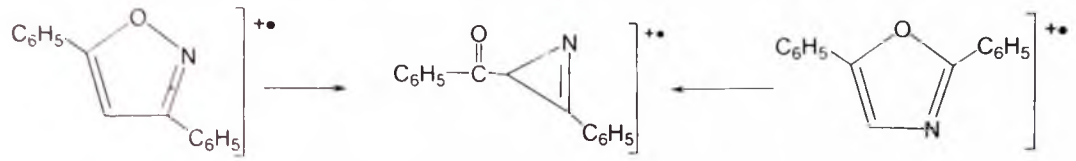
Tính kém bền của hệ oxazole được minh chứng bằng sự phân mảnh của 5-bromo-2-metyl-4-phenyloxazole, đó là sự loại đi CO xảy ra trước tiên:



• Phổ khối lượng của *isoxazole* khá phức tạp, tuy vậy có thể hiểu được nếu thừa nhận rằng ion phân tử isoxazole chuyển vị thành ion azirin. Thí dụ:



Sự chuyển vị trên được xác nhận thêm bởi hiện tượng là phổ của 3,5-diphenylisoxazole tương tự phổ của 2,5-diphenyloxazole:

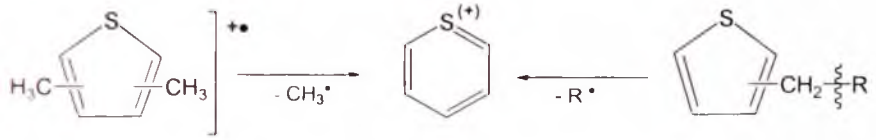


3.4.2.4 Dị vòng năm cạnh chứa lưu huỳnh

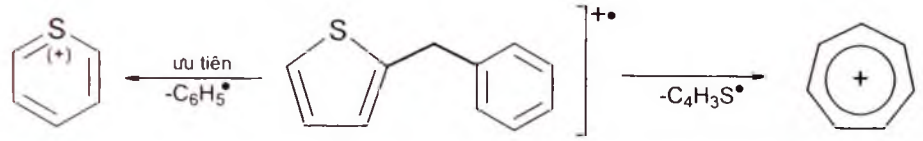
a) *Thiophen và dẫn xuất*

• *Thiophen*: Ngoài sự tồn tại song song hai pic ion phân tử với tỉ lệ cường độ khoảng 25 : 1 (do lưu huỳnh trong thiên nhiên có hai đồng vị với mức độ phân bố ^{32}S : ^{34}S là 25 : 1), phổ của thiophen khác phổ của furan ở chỗ khuynh hướng loại đi C_2H_2 biểu hiện rất rõ. Những ion mảnh chủ yếu sinh ra từ thiophen là $C_2H_2S^+$ (*m/z* 58, do loại đi C_2H_2), CHS^+ (*m/z* 45, do loại đi C_3H_3), $C_3H_3^+$ (*m/z* 39, do loại đi $CHS^•$), $C_4H_3S^+$ (*m/z* 83, do loại đi $H^•$) và C_3HS^+ (*m/z* 69, do loại đi $CH_3^•$).

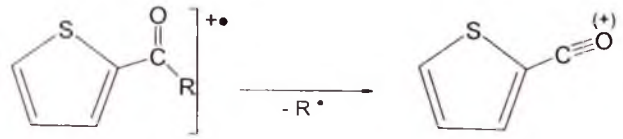
• *Thiophen chứa nhóm thế ankyl* thường có hướng phân mảnh chủ yếu là sinh ra ion thiini (tương đồng với ion piryli):



Sự mở rộng vòng như trên được thuận lợi hơn hẳn sự mở vòng benzen sinh ra ion tropili. Thí dụ:

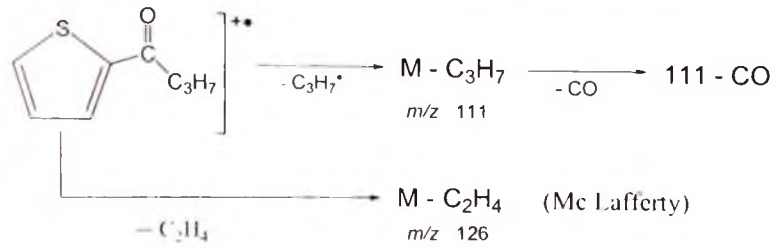


Tương tự như ở dãy furan, các hợp chất chứa nhóm 2-COR (R = H, ankyl, *O*-ankyl,...) của thiophen dễ loại đi gốc $R^•$:

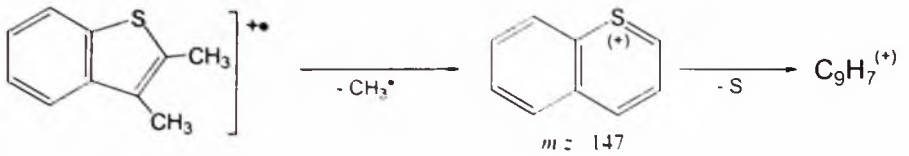


Nếu R là nhóm ankyl chứa CH ở vị trí α thì có thể xảy ra sự chuyển vị *McLafferty* tương tự như ở dãy furan.

Thí dụ phổ của propyl 2-thienyl xeton được biểu diễn như sau:



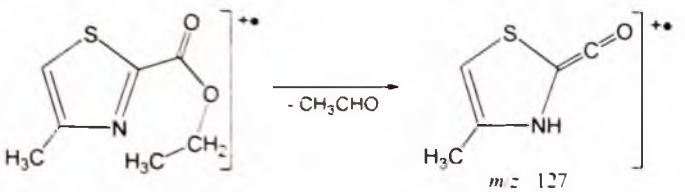
• *Benzothiophen không chứa nhóm thế* bị phân mảnh loại đi C_2H_2. Trong khi đó 2,3-đimetylbenzothiophen lại loại đi một nhóm metyl để mở rộng dị vòng và sau đó loại đi nguyên tử lưu huỳnh:



b) *Thiazole và benzothiazole*

• *Thiazole* bị phân mảnh khác với oxazole ở chỗ dễ loại đi nguyên tử nitrogen (ở dạng HCN) hơn là nguyên tử chalcogen (ở dạng CS). Khảo sát nhờ nguyên tử đánh dấu cho thấy N bị loại đi cùng với C ở vị trí 2.

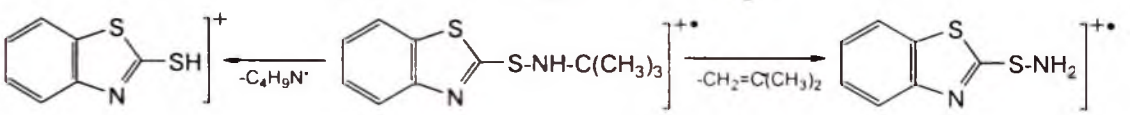
Etyl este của axit thiazole-2-cacboxylic thoạt tiên loại đi CH_3CHO (chứ không C_2H_5OH hoặc $C_2H_5O^•$):



Sự phân mảnh tiếp theo là loại đi CO rồi đến HCN.

• *Benzothiazole* phân mảnh ở phía vòng thiazole loại đi HCN. Các hidroxibenzothiazole loại đi CO tương tự các phenol. Nhóm nitro ở vòng benzen làm cho sự phân mảnh xảy ra ở phía vòng này chứ không phải phía dị vòng.

Khi có nhóm thế gắn vào vị trí 2 qua một nguyên tử lưu huỳnh, sự loại đi nhóm thế đó luôn luôn kèm theo sự chuyển dịch một nguyên tử hiđrogen. Thí dụ:



4 DỊ VÒNG THƠM SÁU CẠNH CHỨA MỘT DỊ TỬ

4.1 PHẢN ỨNG CỦA VÒNG PIRIĐIN

4.1.1 Phản ứng của nguyên tử nitrogen với tác nhân electrophin 122
4.1.1.1 Phản ứng với axit proton 122
4.1.1.2 Phản ứng với ion kim loại và axit *Lewis* 123
4.1.1.3 Phản ứng với dẫn xuất halogen và các chất tương tự 124
4.1.1.4 Phản ứng với axyl clorua và các chất tương tự 125
4.1.1.5 Phản ứng với halogen 126
4.1.1.6 Phản ứng với một số tác nhân electrophin khác 127
4.1.2 Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân electrophin 127
4.1.2.1 Cơ chế và khả năng phản ứng thế electrophin 127
4.1.2.2 Hướng của phản ứng thế electrophin và ảnh hưởng của nhóm thế 128
4.1.2.3 Phản ứng nitro hoá 129
4.1.2.4 Phản ứng sunfo hoá 130
4.1.2.5 Phản ứng halogen hoá 131
4.1.2.6 Các phản ứng thế electrophin khác 132
4.1.3 Phản ứng với tác nhân nucleophin 133
4.1.3.1 Cơ chế phản ứng và hướng của phản ứng 133
4.1.3.2 Phản ứng thế nucleophin nguyên tử hiđrogen 135
4.1.3.3 Phản ứng thế nucleophin nguyên tử halogen 138
4.1.4 Phản ứng với tác nhân gốc tự do 140
4.1.4.1 Các phản ứng metyl hoá và phenyl hoá 140
4.1.4.2 Phản ứng với gốc tự do có tính nucleophin. Phản ứng *Minisci* 142
4.1.4.3 Phản ứng halogen hoá 143
4.1.4.4 Đime hoá nhờ tác dụng của kim loại 143
4.1.5 Phản ứng với tác nhân oxi hoá và tác nhân khử 144
4.1.5.1 Phản ứng oxi hoá 144
4.1.5.2 Phản ứng khử 145
4.1.6 Phản ứng perixiclic và phản ứng quang hoá học 147
4.1.6.1 Phản ứng perixiclic 147
4.1.6.2 Phản ứng quang hoá học 148

4.2 PHẢN ỨNG CỦA CÁC DẪN XUẤT CỦA PIRIĐIN

4.2.1 Phản ứng của hiđroxi- và aminopiriđin 150
4.2.1.1 Tautome hoá 150
4.2.1.2 Proton hoá 150
4.2.1.3 Ankyl hoá và axyl hoá 151
4.3.1.4 Phản ứng ngưng tụ của aminopiriđin 152
4.3.1.5 Phản ứng của aminopiriđin với axit nitrơ 153
4.2.2 Phản ứng của ankylpiriđin và ankenylpiriđin 154
4.2.2.1 Ankylpiriđin 154
4.2.2.2 Ankenylpiriđin 155
4.2.3 Phản ứng của piriđincacbanđehit, piridyl xeton và axit piriđincacboxylic 155

4.2.3.1 Piridincacbanđehit và piridyl xeton 155
4.2.3.2 Axit piridincacboxylic 156
4.2.4 Phản ứng của muối piriđini bậc bốn 157
4.2.4.1 Phản ứng với hợp chất cơ kim 157
4.2.4.2 Phản ứng cộng tác nhân nucleophin và phản ứng cộng nucleophin kèm theo sự mở vòng 158
4.2.4.3 Các phản ứng oxi hoá và khử 159
4.2.5 Phản ứng của piriđin N-oxit 160
4.2.5.1 Phản ứng deoxigen hoá 161
4.2.5.2 Phản ứng thế electrophin 162
4.2.5.3 Phản ứng nucleophin với hợp chất cơ kim 163
4.2.5.4 Các phản ứng với sự tham gia của anhidrit axetic 164

4.3 TỔNG HỢP VÒNG PIRIĐIN

4.3.1 Tổng hợp vòng piriđin từ các hợp chất mạch hở 165
4.3.1.1 Đi từ hợp chất 1,5-đicacbonyl và amoniac 165
4.3.1.2 Đi từ hợp chất 1,3-đicacbonyl, anđehit và amoniac. Tổng hợp *Hantzsch* 167
4.3.1.3 Đi từ hợp chất 1,3-đicacbonyl và hợp chất 3-aminocacbonyl không no hoặc hợp chất 3-aminonitrin không no 170
4.3.1.4 Đi từ hợp chất chứa nhóm xiano, dùng nhóm này làm nguồn dị nguyên tử 172
4.3.2 Tổng hợp vòng piriđin từ các hệ vòng khác 173
4.3.2.1 Tổng hợp bằng cách mở vòng rồi đóng vòng 173
4.3.2.2 Tổng hợp bằng phản ứng cộng đóng vòng vào một hệ vòng khác 174

4.4 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP CÁC MUỐI PIRYLI VÀ THIOPIRYLI

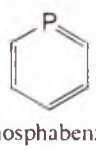
4.4.1 Phản ứng của các muối piryli và thiopiryli 177
4.4.1.1 Muối piryli 177
4.4.1.2 Muối thiopiryli 180
4.4.2 Tổng hợp các muối piryli và thiopiryli 183
4.4.2.1 Muối piryli 183
4.4.2.2 Muối thiopiryli 186

4.5 CÁC HỢP CHẤT CHỨA VÒNG PIRIĐIN CÓ TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

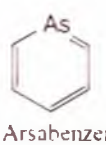
4.5.1 Hợp chất chứa vòng piriđin có trong thiên nhiên 187
4.5.1.1 Nhóm các ankaloit 187
4.5.1.2 Nhóm các vitamin 188
4.5.2 Các hợp chất chứa vòng piriđin có ứng dụng trong thực tiễn 190
4.5.2.1 Ứng dụng trong nông nghiệp. Các hoá chất phòng trừ dịch hại 190
4.5.2.2 Ứng dụng trong ngành y dược. Các dược phẩm 192
4.5.2.3 Các lĩnh vực ứng dụng khác 194

Khi thay thế một nhóm =CH– trong vòng benzen bằng dị nguyên tử, ta được các dị vòng thơm sáu cạnh, bao gồm:

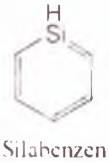
Piridin



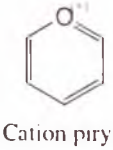
Phosphabenzen



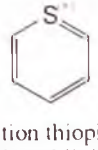
Arsabenzen



Silabenzen



Cation piryli

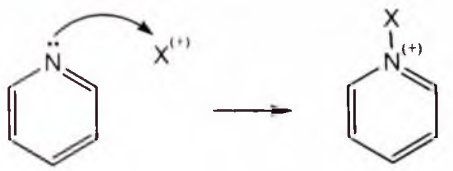


Cation thiopiryli (hay thiini)

Piriđin là dị vòng thơm sáu cạnh cơ bản và quan trọng nhất, đã được nghiên cứu rất nhiều cả về lí thuyết lẫn thực nghiệm và có ứng dụng thực tiễn rộng rãi. Vì vậy, trọng tâm của chương này là piriđin; ngoài ra còn đề cập sơ lược đến các ion piryli.

4.1 PHẢN ỨNG CỦA VÒNG PIRIĐIN

4.1.1 Phản ứng của nguyên tử nitrogen với tác nhân electrophin



$X^{(+)}$: $H^{(+)}$, $R^{(+)}$ (từ RHal), $NO_2^{(+)}$, $Br^{(+)}$, SO_3, $Ac^{(+)}$ (từ AcCl), v.v...

4.1.1.1 Phản ứng với axit proton

a) Piriđin (pK_a = 5,23) là bazơ yếu hơn nhiều so với amin dãy béo (pK_a ~ 10). Đó là do:

• Nguyên tử N_{sp^2} trong piriđin có độ âm điện lớn hơn nguyên tử N_{sp^3} trong phân tử amin béo.

• Nguyên tử N_{sp^2} trong piriđin nối với nguyên tử C_{sp^2} có hiệu ứng *-I* yếu, còn nguyên tử N_{sp^3} trong amin béo nối với nguyên tử C_{sp^3} có hiệu ứng *+I* yếu.

• Khả năng sonvat hoá của ion piriđini trong nước kém ion amoni.

Tuy nhiên, piriđin có thể tạo muối bền với các axit vô cơ mạnh. Vì vậy, piriđin và một số metylpiriđin được dùng làm dung môi bazơ và dùng để trung hoà axit vô cơ sinh ra trong một số phản ứng hữu cơ (thí dụ ankyl hoá và axyl hoá nhóm OH, tách loại HHal,...).

Một số muối của piriđin là những chất oxi hoá êm dịu rất quen thuộc trong tổng hợp hữu cơ như piriđini clorocromat (viết tắt PCC; chất phản ứng *Corey*), đipiriđini cromat Py_2CrO_5 (chất phản ứng *Collins*), piriđini đicromat (PDC), ...

b) Các nhóm thế gây ảnh hưởng khác nhau đến tính bazơ của piriđin (xem Bảng 4-1) tuỳ thuộc vào hiệu ứng electron (các hiệu ứng cảm ứng, liên hợp và siêu liên hợp) và có thể cả hiệu ứng không gian trong một số trường hợp cụ thể.

Bảng 4-1 pK_a của một số piriđin một lần thế trong nước
(Piriđin có pK_a = 5,23)

Nhóm / Vị trí	CH_3	C_6H_5	OCH_3	NH_2	Cl	$CONH_2$	CN	NO_2
2	5,97	5,30	3,28	6,86	0,72	-	-0,26	-2,60
3	5,68	4,80	4,90	5,98	2,84	3,40	(1,45)	0,80
4	6,02	5,50	6,62	9,17	3,83	3,60	1,90	1,61

• Nhóm *metyl* làm tăng nhẹ tính bazơ nhờ hiệu ứng cảm ứng *+I* và hiệu ứng siêu liên hợp *+H*. Các nhóm 2-CH_3 và 4-CH_3 làm tăng mạnh hơn nhóm 3-CH_3.

Thay đổi kích thước của nhóm 4-ankyl chỉ ảnh hưởng rất yếu đến tính bazơ, thí dụ pK_a của 4-propylpiriđin là 6,05, của 4-isopropylpiriđin là 6,02. Trong khi đó, kích thước của nhóm 2-ankyl càng tăng thì pK_a càng giảm do hiệu ứng không gian loại một. Thí dụ pK_a của một số ankylpiriđin:

Ankyl :	2-Metyl	2-Isopropyl	2-*tert*-Butyl	2,6-Đimetyl	2,6-Đi-*tert*-Butyl
pKa :	5,97	5,83	5,76	6,69	3,58

• Nhóm *phenyl* có hiệu ứng *-I* yếu song có thể gây hiệu ứng *+C* nếu ở vị trí 4 hoặc 2. Vì lẽ đó, so với piriđin thì 3-phenylpiriđin có tính bazơ yếu hơn, còn 2-phenylpiriđin và nhất là 4-phenylpiriđin có tính bazơ mạnh hơn.

• Nhóm *metoxi* gây ảnh hưởng *+C* đồng thời với ảnh hưởng *-I*. Điều đó giải thích sự giảm tính bazơ khi nhóm đó ở vị trí 2 hoặc 3 và sự tăng tính bazơ khi nhóm đó ở vị trí 4.

• Nhóm *amino* luôn luôn làm tăng tính bazơ của piriđin vì hiệu ứng *+C* mạnh, còn hiệu ứng *-I* rất yếu. Trình tự tăng tính bazơ như sau:

4- Amino-	>	2- Amino-	>	3-Amino-
(- *I* yếu)		(-*I* mạnh)		(+*C* nhỏ)

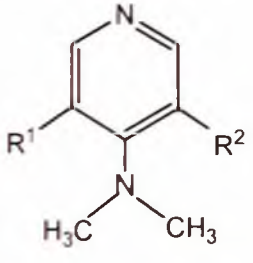
Nhóm đimetylamino có hiệu ứng *+C* mạnh hơn nhóm amino, nên làm cho tính bazơ của nguyên tử nitrogen-piriđin còn tăng hơn nữa, song trình tự về pK_a cũng tương tự như trên:

	4-$(CH_3)_2NC_5H_4N$	>	2-$(CH_3)_2NC_5H_4N$	>	3-$(CH_3)_2NC_5H_4N$
pK_a :	9,71		6,94		6,37

• Nguyên tử *clo* gây hiệu ứng *-I* mạnh và hiệu ứng *+C* yếu, nên luôn luôn làm giảm tính bazơ, nhất là khi clo ở vị trí 2. Ảnh hưởng của nguyên tử *brom* cũng tương tự như nguyên tử clo: pK_a 2-bromopiriđin 0,79; 3-bromopiriđin 2,84; 4-bromopiriđin 3,78. Càng nhiều nguyên tử halogen trong vòng piriđin tính bazơ càng giảm. Thí dụ pK_a của 2,3-đicloropiriđin 0,85; 2,6-đicloropiriđin -2,86; pentacloropiriđin -6,02.

• Các nhóm $-CONH_2$, $-CN$ và $-NO_2$ đều có đồng thời cả hiệu ứng *-I* và hiệu ứng *-C* nên chúng làm giảm tính bazơ, đặc biệt là nhóm nitro (vì có hiệu ứng *-I* rất mạnh).

• Ngoài hiệu ứng không gian loại I (như trường hợp nhóm 2-*tert*-butyl đã nêu ở trên), hiệu ứng không gian loại II cũng xuất hiện ở các 3-ankyl-4-đimetylaminopiriđin. Thí dụ:



R^1	R^2	pK_a
H	H	9,71
H	CH_3	8,68
H	CH_3CH_2	8,66
H	$(CH_3)_2CH$	8,27
CH_3	CH_3	8,15

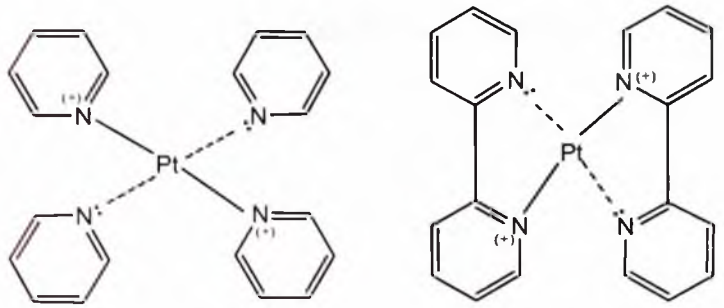
4.1.1.2 Phản ứng với ion kim loại và axit *Lewis*

a) Piriđin có thể tạo phức phối trí với một số ion kim loại như vàng, bạc, đồng, coban, niken, platin, ... Thí dụ:

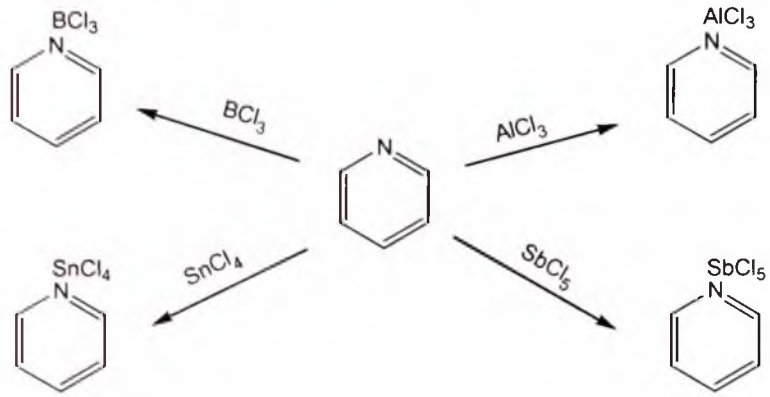
$Ag(C_5H_5N)_2^{(+)}$ $Ni(C_5H_5N)_4^{2+}$

$AuEt_2(C_5H_5N)^{(+)}$ $Cu(C_5H_5N)_4^{2+}$

Tương tự piriđin, 2,2'-bipiriđyl cũng tạo phức với ion kim loại, song đó là phức selat. Thí dụ:



b) Piriđin cũng tạo phức phối trí với halogenua của bo, nhôm, thiếc, antimon, v.v.... Thí dụ:



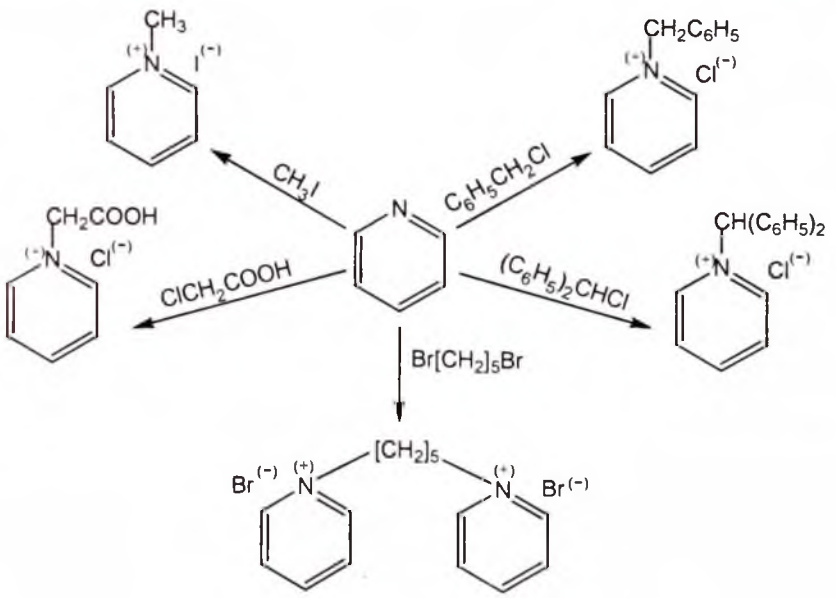
Nhóm thế ở vị trí 2 của piriđin làm cho phản ứng trở nên khó khăn hơn do hiệu ứng không gian. Chẳng hạn nhiệt phản ứng giữa BF_3 với piriđin, 2-metylpiriđin và 2,6-đimetylpiriđin lần lượt là: 101,3; 94,1 và 73,2 kJ/mol.

4.1.1.3 Phản ứng với dẫn xuất halogen và các chất tương tự

a) Piriđin phản ứng với các dẫn xuất halogen bậc thấp và các chất tương tự như điankyl sunfat, ankyl tosylat, ... tạo thành muối ankylpiriđini:

X : I, Br, Cl, OSO_2OR, OSO_2Ar,...

Thí dụ:

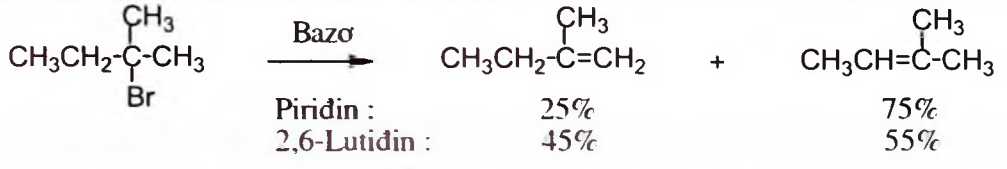


Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế nucleophin đối với dẫn xuất halogen, vì vậy khả năng phản ứng của RHal giảm theo trình tự RI > RBr > RCl. Các nhóm thế đẩy electron ở các vị trí 3 hoặc 4 trong vòng piriđin làm tăng tốc độ phản ứng. Hiện tượng này xảy ra khi thực hiện phản ứng trong hầu hết các dung môi như axeton, axetonitrin, DMF, metylen diclorua ... trừ metanol (vì tạo liên kết hiđro N $\cdots$ $HOCH_3$). Thí dụ: $k.10^6$ của phản ứng giữa 4-RC_5H_4N và C_2H_5I ở 25°C như sau:

R	$N(CH_3)_2$	OC_2H_5	CH_3	H	$COCH_3$	CN
$k.10^6(CH_2Cl_2)$	787	117	89	33	9,44	2,36
$k.10^6(CH_3OH)$	1,47	1,15	1,21	1,12	1,07	–

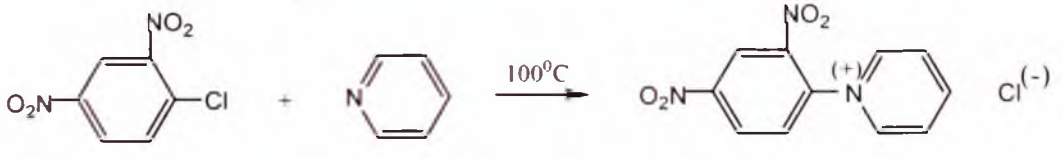
Đáng chú ý là phản ứng ankyl hoá các aminopiriđin. Cả ba đồng phân aminopiriđin tác dụng với metyl iođua đều cho ion metylpiriđini tương ứng (tức là phản ứng xảy ra ở nitrogen trong vòng), song riêng 2-aminopiriđin còn cho một lượng nhỏ 2-(metylamino)-piriđin (phản ứng xảy ra ở nhóm thế). 2-(Đimetylamino)piriđin tác dụng với metyl iođua cho sản phẩm chính là 2-(trimetylamonio)piriđin (sản phẩm ankyl hoá nhóm thế); trong khi đó các đồng phân 3- và 4- vẫn cho sản phẩm metyl hoá nitrogen của dị vòng. Có thể giải thích hiện tượng trên bằng hiệu ứng không gian.

b) Piriđin phản ứng với dẫn xuất halogen bậc ba cho sản phẩm đehiđrohalogen hoá (tức là các anken). Khi ấy, tỉ lệ giữa hai anken đồng phân sinh ra (theo *Zaitsev* hoặc theo *Hofmann*) phụ thuộc mức độ án ngữ không gian ở vòng piriđin. Thí dụ:



Người ta hay dùng 2,6-lutiđin (hay 2,6-đimetylpiriđin) và *sym*-coliđin (hay 2,4,6-trimetylpiriđin) trong phản ứng tách.

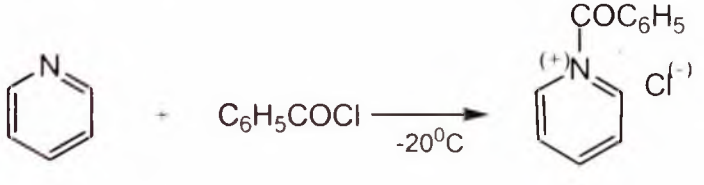
c) Các aryl halogenua thường có khả năng phản ứng rất kém. Chúng chỉ aryl hoá piriđin khi được hoạt hoá mạnh bằng các nhóm nitro ở các vị trí 2 và 4. Thí dụ:

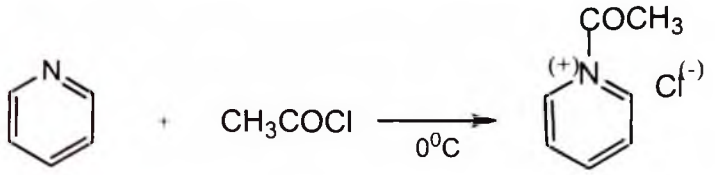


Picryl clorua hay 1-cloro-2,4,6-trinitrobenzen dễ phản ứng với piriđin cho dẫn xuất *N*-picryl là những chất rắn màu vàng ít tan. Dựa vào phản ứng này người ta có thể phân lập và tinh chế piriđin và những dẫn xuất thế ở trạng thái lỏng.

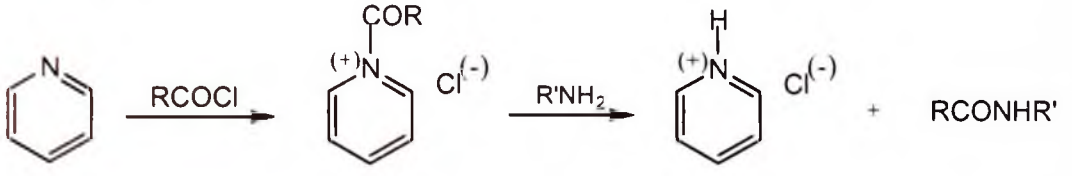
4.1.1.4 Phản ứng với axyl clorua và các chất tương tự

Piriđin tác dụng dễ dàng với axyl clorua, sunfonyl clorua và các anhiđrit axit sinh ra muối piriđini tương ứng. Thí dụ:

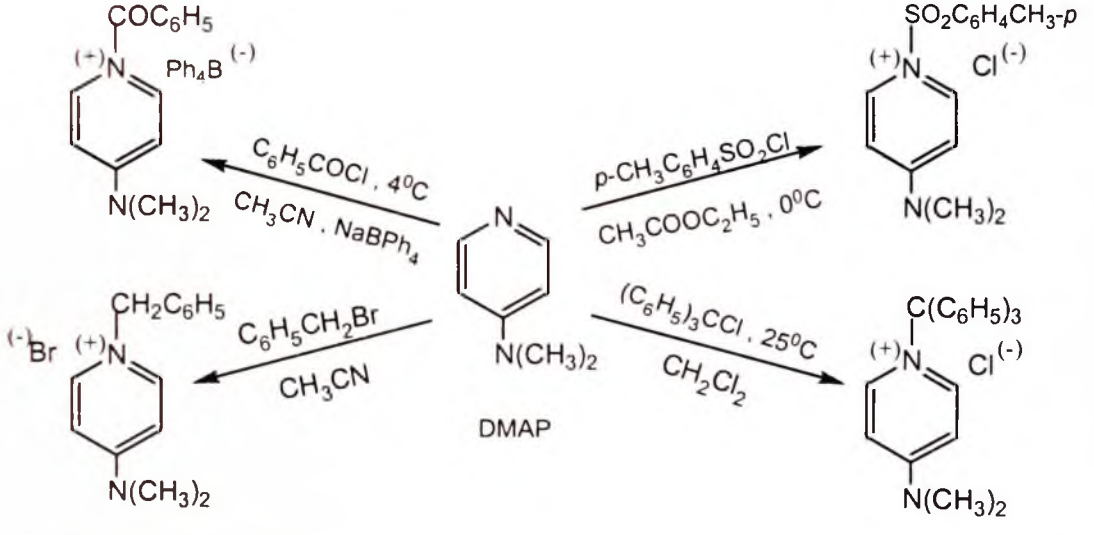




Các muối *N*-axylpiriđini sinh ra thường không bền, khó phân lập, vì dễ bị thuỷ phân ngay cả trong không khí ẩm. Dựa vào đặc điểm này, người ta dùng ngay muối *N*-axylpiriđini mới sinh ra làm tác nhân axyl hoá êm dịu các amin (tạo thành amit) và ancol (tạo thành este). Thí dụ:

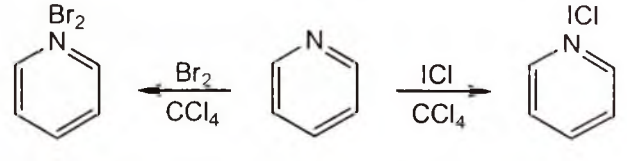


N-Axetylpiriđini clorua có nhược điểm là không tan trong các dung môi phi proton (aprotic). Vì vậy, thay cho piriđin người ta thường dùng 4-đimetylaminopiriđin (viết tắt DMAP) và 4-(piroliđin-1-yl)piriđin (PPY); những chất này có hoạt tính xúc tác cho phản ứng axyl hoá cao hơn piriđin khoảng 10^4 lần. Dưới đây là các phản ứng tạo thành một số muối *N*-axyl- và *N*-ankyl- của DMAP:



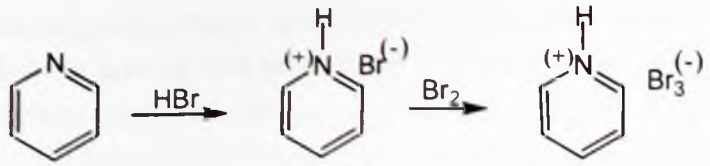
4.1.1.5 Phản ứng với halogen

Piriđin phản ứng với halogen và hợp chất liên halogen ngay ở nhiệt độ phòng sinh ra hợp chất cộng kết theo tỉ lệ 1 : 1. Thí dụ:



Các sản phẩm trên là những chất rắn, được dùng làm tác nhân halogen hoá êm dịu. Về mặt cấu trúc, có thể coi đó là những phức chuyển dịch điện tích.

Cần phân biệt các phức đó với piriđini bromua perbromua sinh ra khi cho piriđini bromua tác dụng với brom:

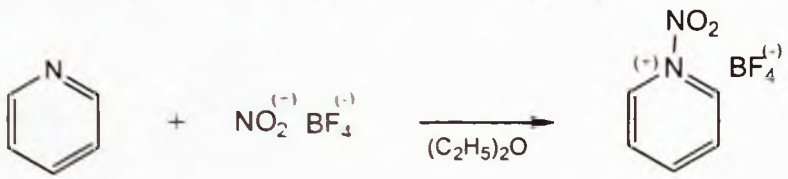


Piriđin Piriđini bromua Piriđini bromua perbromua

Đây là một muối kết tinh và bền, được dùng làm nguồn cung cấp brom một cách từ từ và êm dịu cho phản ứng hữu cơ.

4.1.1.6 Phản ứng với một số tác nhân electrophin khác

a) Các muối nitroni $NO_2^{(+)}X^{(-)}$ như $NO_2^{(+)}BF_4^{(-)}$ tác dụng với piriđin sinh ra dẫn xuất 1-nitro:

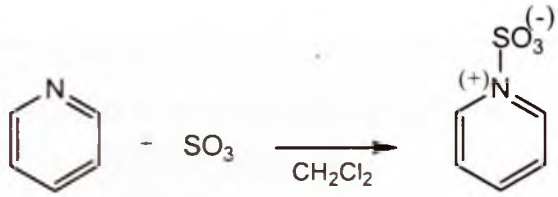


1-Nitropiriđini tetrafluoroborat

Nếu dùng hỗn hợp HNO_3 và H_2SO_4 sẽ xảy ra phản ứng proton hoá tạo thành ion piriđini.

1-Nitropiriđini tetrafluoroborat được dùng làm tác nhân nitro hóa không axit. Nhóm 2-metyl làm tăng khả năng phản ứng của tác nhân này.

b) Lưu huỳnh trioxit tác dụng với piriđin cho sản phẩm thương mại ở trạng thái tinh thể là piriđini-1-sunfonat (phức piriđin – sunfu trioxit):



Sản phẩm này được dùng làm tác nhân sunfo hoá êm dịu (thí dụ sunfo hoá pirole, inđole).

Đun nóng piriđini-1-sunfonat với nước sẽ sinh ra piriđini hiđrosunfat.

4.1.2 Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân electrophin

4.1.2.1 Cơ chế và khả năng phản ứng thế electrophin

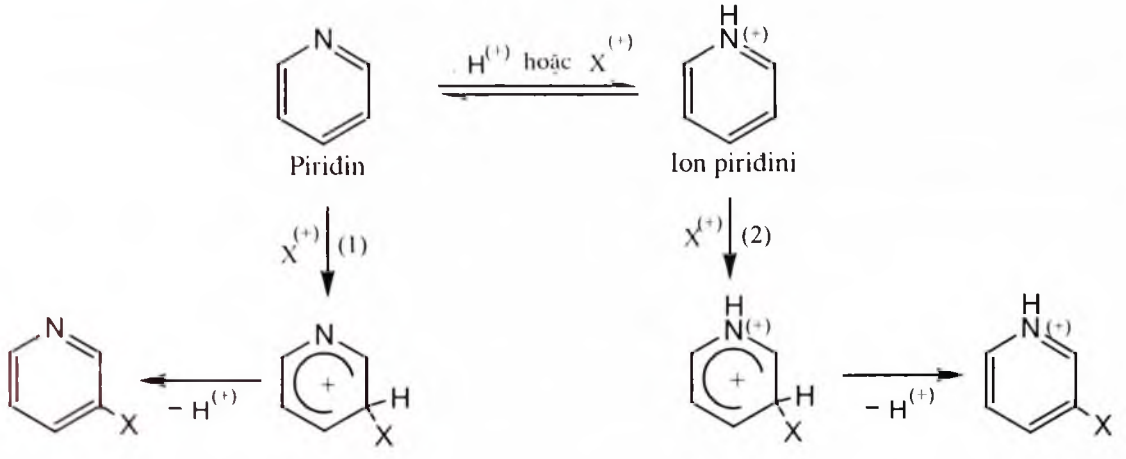
Phản ứng thế electrophin ở nguyên tử cacbon của piriđin xảy ra rất khó khăn. Chẳng hạn, các phản ứng nitro hoá và sunfo hoá với các tác nhân thông thường, chỉ xảy ra trong điều kiện khắc nghiệt cho hiệu suất rất thấp. Các phản ứng ankyl hoá và axyl hoá theo *Friedel-Crafts*, nitroso hoá và tiếp vĩ ... đều không thể xảy ra với piriđin.

Nguyên nhân làm cho vòng piriđin có khả năng phản ứng kém có thể bao gồm hai yếu tố sau:

- Độ âm điện của nitrogen lớn hơn của cacbon, làm cho phân tử phân cực về phía nguyên tử nitrogen (μ = 2,2D) do đó tính nucleophin của vòng piriđin kém vòng benzen.

• Phản ứng được thực hiện trong môi trường có tác nhân electrophin như $Hal^{(+)}$, $NO_2^{(+)}$, ... và nhất là trong axit, nên piriđin tồn tại chủ yếu ở dạng muối piriđini, muối này có khả năng phản ứng rất kém.

Cơ chế thế electrophin xảy ra như sau:



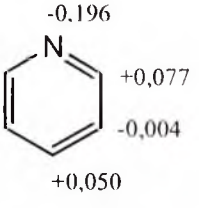
Hướng thứ nhất rất khó, không những vì tính nucleophin kém của vòng piriđin mà còn vì trong cân bằng piriđin tự do chỉ chiếm hàm lượng rất thấp.

Hướng thứ hai lại càng khó hơn vì khả năng phản ứng rất kém của cation piriđini. Sự chuyển piriđin thành ion piriđini làm cho khả năng thế electrophin giảm đi tới 10^{13} lần; mức độ giảm khả năng phản ứng ở đây còn cao hơn cả ở trường hợp chuyển benzen thành trimetylamoniobenzen (xấp xỉ 10^8 lần).

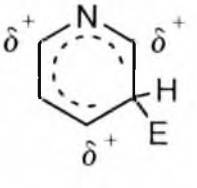
Khi so sánh với benzen, người ta thấy piriđin tự do có khả năng phản ứng thế electrophin kém benzen 10^7 lần, còn ion piriđini thì kém tới 10^{19} lần.

4.1.2.2 Hướng của phản ứng thế electrophin và ảnh hưởng của nhóm thế

Tương tự nitrobenzen, mặc dù có khả năng phản ứng rất kém, piriđin định hướng cho tác nhân electrophin tấn công vào vị trí 3 (hay β). Đó là vì xét về sự phân bố mật độ electron thì vị trí 3 thuận lợi cho sự tấn công electrophin hơn các vị trí 2 và 4:



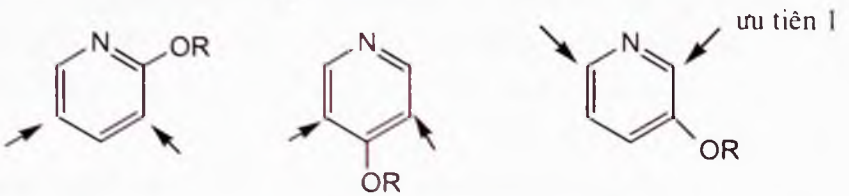
Còn nếu xét về độ ổn định của phức σ và trạng thái chuyển tiếp thì vị trí 3 cũng thuận lợi hơn các vị trí khác về mặt năng lượng:



Các nhóm thế trong vòng piriđin cũng gây ảnh hưởng đến hướng thế và khả năng phản ứng thế tương tự như trong vòng benzen: nhóm thế đẩy electron làm tăng khả năng

phản ứng và định hướng mạnh hơn vào vị trí 2 và 4 đối với nhóm thế. Chẳng hạn, các metylpiriđin bị clo hoá với hiệu suất tốt hơn trong điều kiện tương tự clo hoá piriđin. 2,6-Đimetylpiriđin được nitro hoá vào vị trí 3 với hiệu suất cao khi dùng KNO_3 và H_2SO_4 bốc khói ở 100°C. 2,6-Đi-*tert*-butylpiriđin được sunfo hoá cũng ở vị trí 3 với hiệu suất khá cao khi dùng SO_3 và SO_2 lỏng ở -10°C.

Các ankoxipiriđin và hiđroxipiriđin (hoặc piriđon) rất dễ tham gia phản ứng thế electrophin với sự ưu tiên định hướng *ortho-para*:



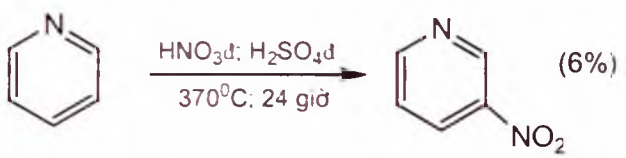
Thí dụ nitro hoá 3-hiđroxipiriđin xảy ra ở vị trí 2 là chính sau đó mới đến vị trí 5.

Nhóm amino cũng định hướng *ortho-para* và hoạt hoá mạnh vòng piriđin. Chẳng hạn, có thể brom hoá 2-aminopiriđin trong axit axetic ở nhiệt độ phòng, sản phẩm thu được là 2-amino-5-bromopiriđin có thể được nitro hoá cũng ở nhiệt độ phòng sinh ra 2-amino-5-bromo-3-nitropiriđin. Nếu nitro hoá 2-aminopiriđin ở 50-100°C sẽ thu được 2-amino-5-nitropiriđin và 2-amino-3-nitropiriđin với tỉ lệ mol 3 : 1. Phản ứng sunfo hoá 4-aminopiriđin xảy ra ở vị trí 3 đạt hiệu suất 90%.

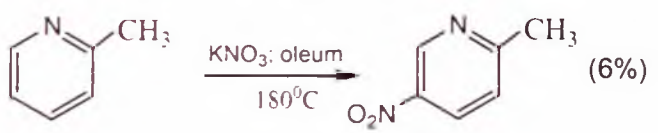
Sau đây sẽ trình bày một số phản ứng thế electrophin cụ thể.

4.1.2.3 Phản ứng nitro hoá

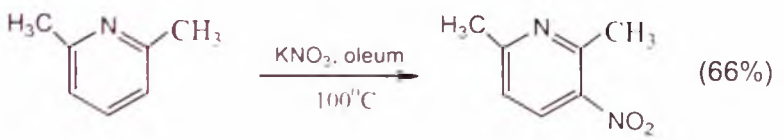
Trong điều kiện rất khắc nghiệt, piriđin bị nitro hoá cho 3-nitropiriđin với hiệu suất rất thấp:

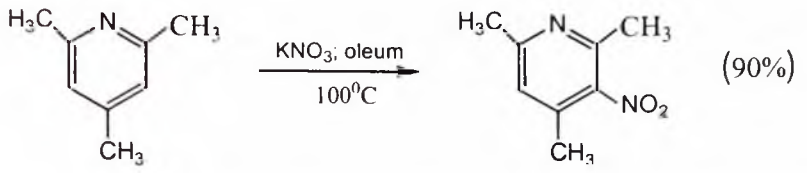


Một nhóm CH_3 trong vòng chỉ hoạt hoá yếu, không đủ mạnh để nâng cao hiệu suất, mặt khác nhóm đó lại dễ bị oxi hoá. Thí dụ nitro hoá 2-metylpiriđin:



Nitro hoá 2,4-đimetylpiriđin cũng đạt hiệu suất thấp, song nitro hoá 2,6-đimetylpiriđin và nhất là 2,4,6-trimetylpiriđin trong điều kiện êm dịu hơn lại cho sản phẩm mononitro với hiệu suất cao:





Trong điều kiện khắc nghiệt, những sản phẩm này bị oxi hoá rồi đecacboxyl hoá cho sản phẩm cuối cùng đều là 3-nitropiriđin.

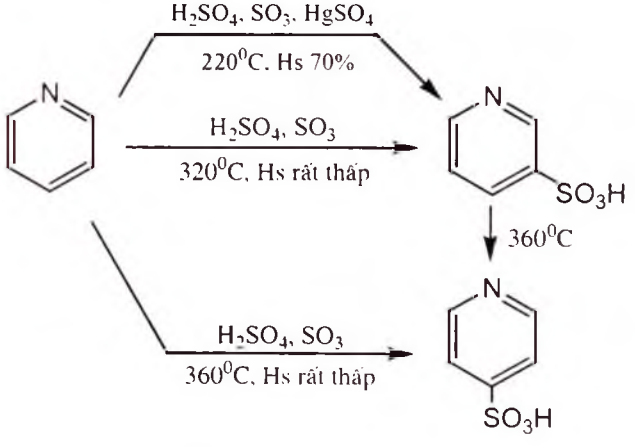
3-Bromopiriđin tác dụng với KNO_3 + oleum ở 270°C dưới dạng axit liên hợp cho dẫn xuất 5-nitro với hiệu suất thấp. Trong khi đó 2,6-đicloropiriđin (pK_a -2,86 so với pK_a 2,84 của 3-bromopiriđin) tác dụng được với HNO_3 95% + H_2SO_4 90% ở 115°C dưới dạng bazơ cho dẫn xuất 3-nitro với hiệu suất tới 50%.

Phản ứng nitro hoá 2,6-đimetoxipiriđin xảy ra ở vị trí 3 của dạng axit liên hợp cho 2,6-đimetoxi-3-nitropiriđin. Nếu nitro hoá tiếp nữa, phản ứng sẽ xảy ra ở vị trí 5 của dạng bazơ sinh ra 2,6-đimetoxi-3,5-đinitropiriđin.

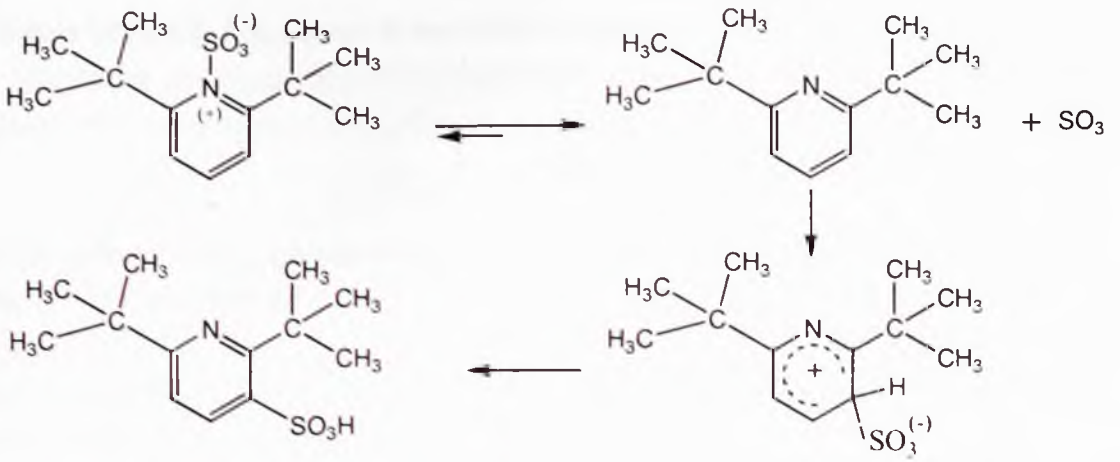
4.1.2.4 Phản ứng sunfo hoá

Piriđin khá trơ đối với tác nhân sunfo hoá bởi axit sunfuric đậm đặc hoặc oleum; chỉ khi đun lâu hỗn hợp phản ứng ở 320°C mới sinh ra một lượng rất nhỏ axit piriđin-3-sunfonic.

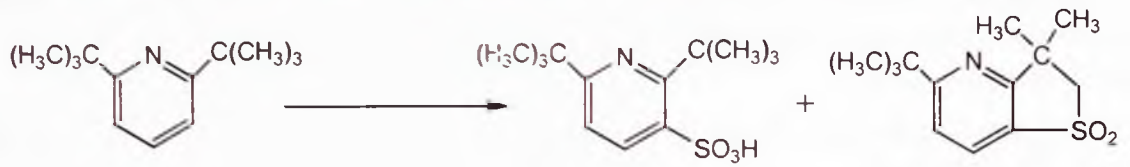
Tuy nhiên, nếu cho thêm một lượng nhỏ $HgSO_4$ làm chất xúc tác thì phản ứng lại xảy ra êm dịu, chỉ cần ở 220°C và cho hiệu suất cao (70%). Nếu đun nóng axit piriđin-3-sunfonic tới 360°C, nó sẽ đồng phân hoá thành axit piridin-4-sunfonic:



Các metylpiriđin cũng chỉ có thể được sunfo hoá ở nhiệt độ cao. Phản ứng của 2,6-đimetylpiriđin với oleum không xảy ra ở cacbon của vòng piriđin mà lại tạo ra piriđin-1-sunfonat. Tuy nhiên, 2,6-đi-*tert*-butylpiriđin lại có thể được sunfo hoá một cách rất dễ dàng bởi SO_3 (trong SO_2 lỏng) ở -10°C đạt hiệu suất cao tới 70%. Rất có thể kích thước lớn của nhóm $-C(CH_3)_3$ đã ngăn cản tác dụng của phân tử SO_3 vào nguyên tử nitrogen-piriđin, do đó đi-*tert*-butylpiriđin tham gia phản ứng ở dạng bazơ tự do:



Nếu thực hiện phản ứng sunfo hóa ở nhiệt độ cao và kéo dài thì một phần axit sunfonic sinh ra sẽ chuyển hoá thành sunfon mạch vòng:

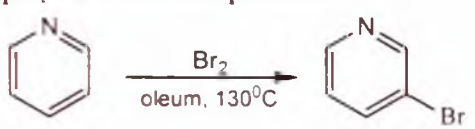


(30 - 35%) (15 - 20%)

Hiđroxipiriđin và aminopiriđin được sunfo hoá ở vị trí *ortho* hoặc *para* đối với OH và NH_2: 2-aminopiriđin ở vị trí 5: 3-aminopiriđin và 3-hiđroxipiriđin ở vị trí 2, còn 4-aminopiriđin ở vị trí 3.

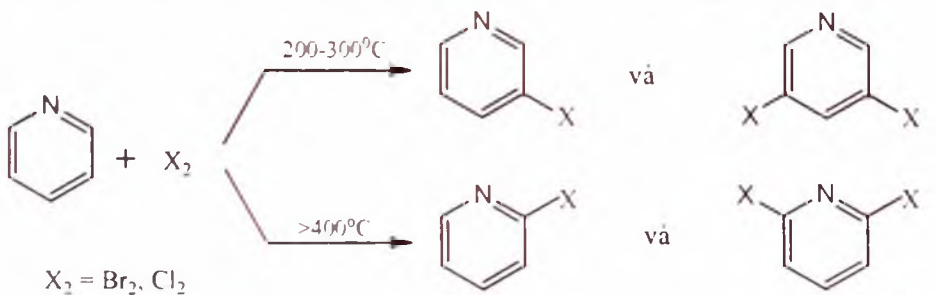
4.1.2.5 Phản ứng halogen hoá

Piriđin tác dụng với brom trong oleum sinh ra 3-bromopiriđin với hiệu suất trên 80% và một lượng rất nhỏ sản phẩm phụ 3,5-đibromopiriđin:



Phản ứng trên đi qua chất trung gian là piriđini-1-sunfonat.

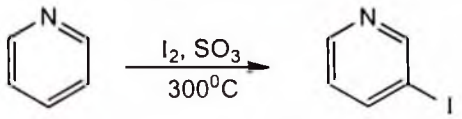
Brom hoặc clo (X_2) phản ứng với piriđin ở nhiệt độ 200 - 300°C (hoặc chỉ 100°C, nếu có mặt $AlCl_3$) sinh ra các dẫn xuất 3-halogeno và 3,5-đihalogenopiriđin. Nếu thực hiện phản ứng halogen hóa ở nhiệt độ cao hơn 400°C phản ứng sẽ xảy ra ở vị trí 2, rồi các vị trí 2 và 6. Bấy giờ phản ứng không còn là electrophin nữa mà theo cơ chế gốc tự do.



$X_2 = Br_2, Cl_2$

Nếu có mặt phức piriđin–paladi clorua $C_5H_5N^{(+)}PdCl_2^{(-)}$, brom hoặc clo phản ứng với piriđin ở -5°C sinh ra 2-bromopiriđin hoặc 2-cloropiriđin.

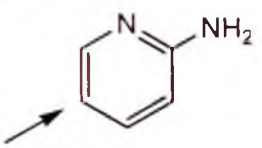
Cho piriđin tác dụng với iot trong oleum thu được 3-iođopiriđin (18%) và một lượng nhỏ 3,5-điiođopiriđin; phản ứng này xảy ra theo cơ chế electrophin:



Piriđin tác dụng với fluo có mặt CoF_3 sinh ra perfluoropiridin; nếu tác dụng với XeF_2 sẽ sinh ra 2-fluoropiriđin (35%), 3-fluoropiriđin (20%), 2,6-đifluoropiriđin (11%); đương nhiên đây không phải là những phản ứng electrophin.

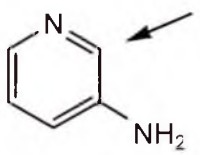
Các nhóm thế đẩy electron trong vòng định hướng cho phản ứng halogen hoá xảy ra ưu tiên ở vị trí *ortho-para* đối với nhóm đó. Chẳng hạn, dùng tác nhân brom hoá là $Br_2/AlCl_3$, có thể chuyển 2-metylpiriđin thành 5-bromo-2-metylpiriđin (40%) cùng với một ít đồng phân 3-bromo; và chuyển 4-metylpiriđin thành 3-bromo-4-metylpiriđin (32%); riêng 3-metylpiriđin trong điều kiện tương tự lại cho sản phẩm 5-bromo-3-metylpiriđin (85%), có lẽ vì khả năng định hướng của nhóm metyl không đủ mạnh để cạnh tranh với nguyên tử nitrogen-piriđin.

Các phản ứng halogen hoá các aminopiriđin luôn luôn ưu tiên tuân theo sự định hướng của nhóm amino:



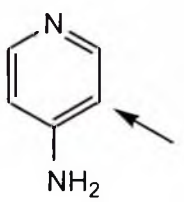
Cl_2, 20% H_2SO_4, 25°C

I_2, đá bọt



HCl, H_2O_2, 70 - 80°C

2,4,4,6-Tetrabromoxiclo-hexa-2,5-đienon



HCl, H_2O_2

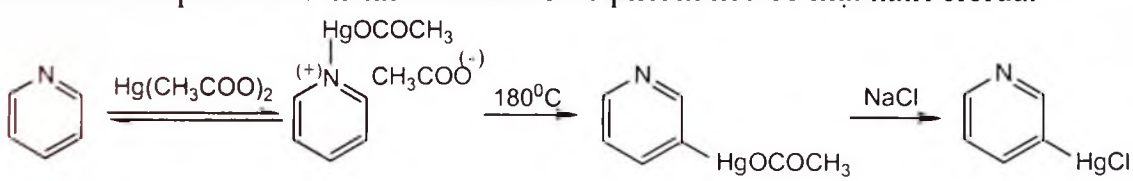
Br_2, CH_3COOH

ICl, HCl, 100°C

4.1.2.6 Các phản ứng thế electrophin khác

a) *Phản ứng thuỷ ngân hoá hay axetoximercuri hoá*

Khi có tác dụng của dung dịch $Hg(CH_3COO)_2$ trong nước ở nhiệt độ phòng, piriđin tạo muối 1-axetoximercuripiriđini axetat. Đun nóng tới 180°C, muối này chuyển hoá thành 3-axetoximercuripiriđin rồi thành 3-cloromercuripiriđin nếu có mặt natri clorua:



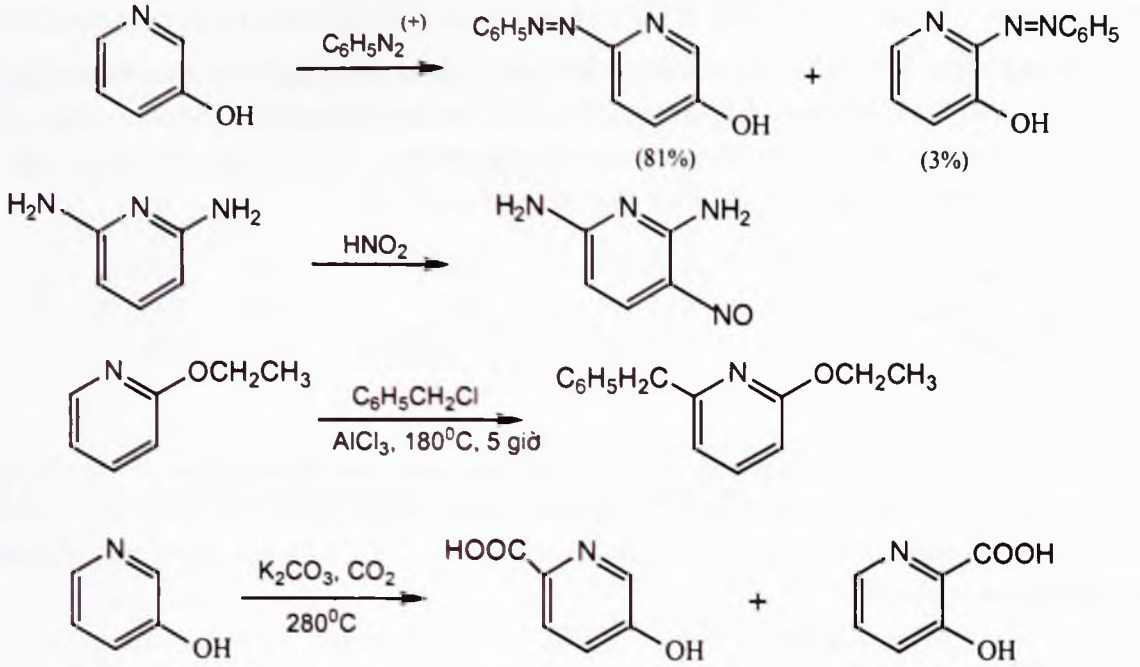
Trong những điều kiện tương tự, 4-metylpiriđin cho dẫn xuất 3-axetoximercuri-, 2-aminopiriđin cho dẫn xuất 5-axetoximercuri-, còn 3-hiđroxipiriđin cho dẫn xuất axetoximercuri- ở vị trí 2.

b) *Phản ứng trao đổi H/D nhờ chất xúc tác axit*

Ở nhiệt độ phòng, có mặt DCl-D_2O, piriđin không tham gia trao đổi D/H. Tuy nhiên, ở nhiệt độ 200°C xảy ra phản ứng trao đổi ở vị trí α. 2,4,6-Trimetylpiriđin tham gia trao đổi H/D ở vị trí β.

c) *Nitroso hoá, azo hoá, ankyl hoá, cacboxyl hoá*

Piriđin và các đồng đẳng không tham gia các phản ứng này. Tuy vậy, nếu trong vòng piriđin có mặt những nhóm thế đẩy electron mạnh thì các phản ứng đó có thể xảy ra. Thí dụ:



4.1.3 Phản ứng với tác nhân nucleophin

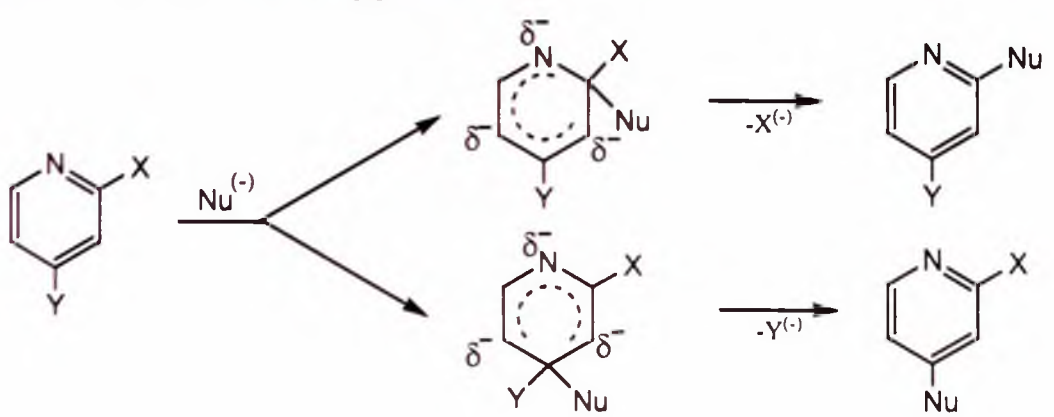
4.1.3.1 Cơ chế phản ứng và hướng của phản ứng

Trong khi phản ứng với các tác nhân electrophin xảy ra khó khăn, thậm chí không thực hiện được với piriđin, thì phản ứng với tác nhân nucleophin lại dễ dàng và phong phú nhờ ảnh hưởng hút electron của nguyên tử nitrogen-piriđin.

Tương tự trong dãy dẫn xuất của benzen, có hai loại cơ chế chủ yếu là cơ chế cộng rồi tách (cơ chế *AE*) và cơ chế tách rồi cộng (cơ chế *EA*).

a) *Cơ chế cộng-tách (AE)*

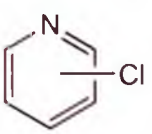
Theo cơ chế *AE*, thoạt tiên tác nhân nucleophin $Nu^{(-)}$ tấn công vòng piriđin tạo ra anion trung gian tương đối bền hơn. Đó là anion mà điện tích âm khu trú ở dị nguyên tử hút electron và các vị trí 2, 4 của vòng piriđin:



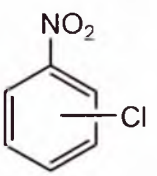
Các tính toán theo phương pháp MO cũng cho thấy rằng các anion sinh ra do $Nu^{(-)}$ tấn công vào vị trí 2 hoặc 4 có năng lượng thấp hơn anion sinh ra do $Nu^{(-)}$ tấn công vào vị trí 3.

Trong trường hợp X = Y = H, nguyên tử =N- có tính hút electron sẽ định hướng cho phản ứng trước hết vào vị trí 2 hoặc 6 rồi mới đến vị trí 4 (ít khi theo trình tự ngược lại).

Trong trường hợp X và Y là những nhóm dễ bị loại như Cl chẳng hạn, khả năng phản ứng của các dẫn xuất 4-cloro và 2-cloro luôn luôn cao hơn hẳn của dẫn xuất 3-cloro. Trình tự này cũng tương tự như ở dãy các cloronitrobenzen. Thí dụ tốc độ tương đối (đặt clorobenzen có tốc độ bằng 1) của phản ứng với anion $CH_3O^{(-)}$:

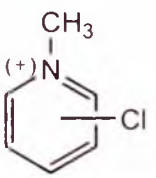


2-Cl	$2,76.10^8$
3-Cl	$9,12.10^4$
4-Cl	$7,43.10^9$



2-Cl	$2,10.10^{10}$
3-Cl	$5,64.10^5$
4-Cl	$7,05.10^{10}$

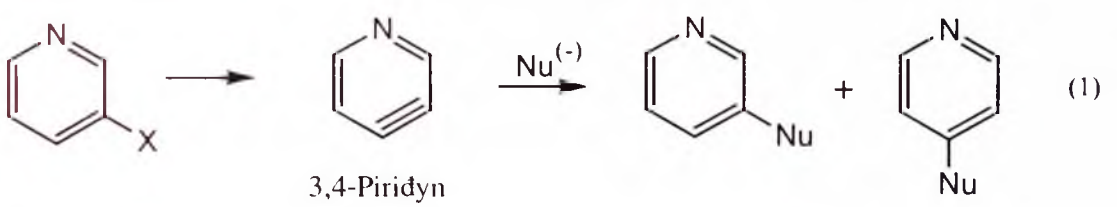
Nếu nguyên tử nitrogen mang điện tích dương, tính chất hút electron sẽ tăng và do đó khả năng phản ứng của nguyên tử clo cũng tăng theo, song trình tự về khả năng phản ứng về cơ bản vẫn không đổi, nghĩa là các dẫn xuất 2-cloro- và 4-cloro- phản ứng nhanh hơn dẫn xuất 3-cloro. Thí dụ:



2-Cl	$1,28.10^{21}$
3-Cl	$2,62.10^{13}$
4-Cl	$4,23.10^{19}$

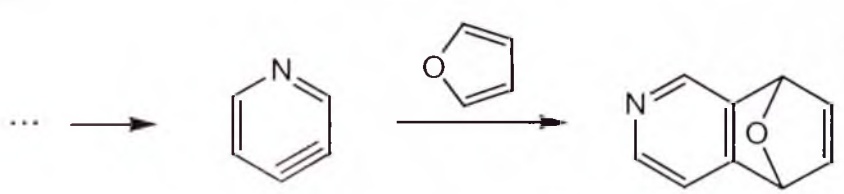
b) *Cơ chế tách-cộng (EA)*

Cơ chế *EA* chỉ xảy ra khi nhóm bị tách X không được hoạt hóa (ở vị trí 3 của vòng piriđin) và tác nhân nucleophin là bazơ mạnh. Sản phẩm trung gian của phản ứng *EA* là điđehiđropiriđin hay *piriđyn* (khác với piriđin) hoặc gọi chung là *hetaryn* (tương ứng với aryn ở dãy thơm):

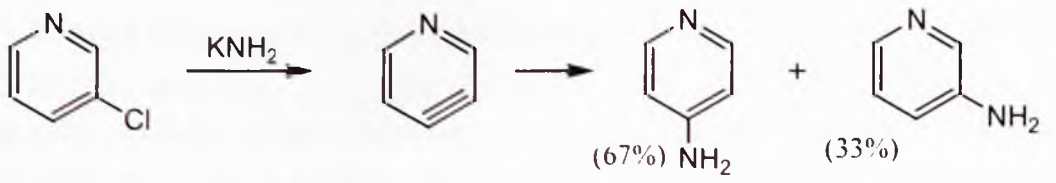


3,4-Piriđyn

Nhằm chứng minh cho sự tồn tại của piriđyn như một sản phẩm trung gian của phản ứng, người ta cho furan (như một dien) vào hỗn hợp phản ứng và đã thu được sản phẩm cộng *Diels-Alder*:

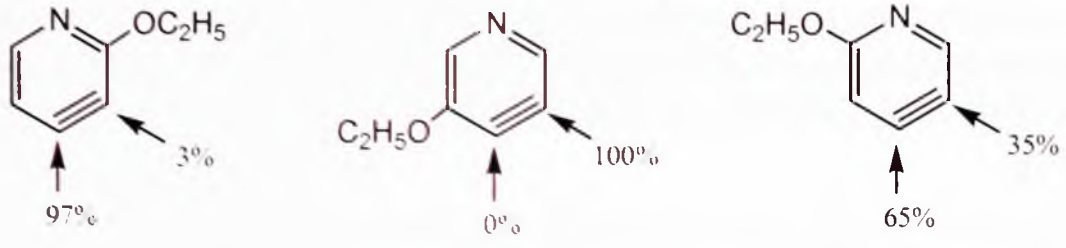


Ngoài ra, sự tạo thành hai sản phẩm đồng phân đúng như sơ đồ (1) nêu trên cũng là một dẫn chứng về sự hình thành 3,4-piridyn trong phản ứng. Thí dụ:



Một nhóm thế thứ hai trong vòng có thể làm thay đổi ít nhiều tỉ lệ giữa hai sản phẩm đồng phân, tùy thuộc vào bản chất và vị trí của nhóm thế đó.

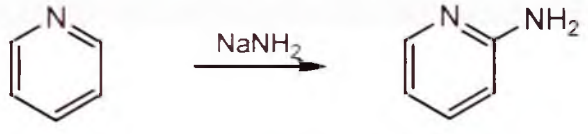
Thí dụ cũng là phản ứng với KNH_2 trong NH_3 lỏng:



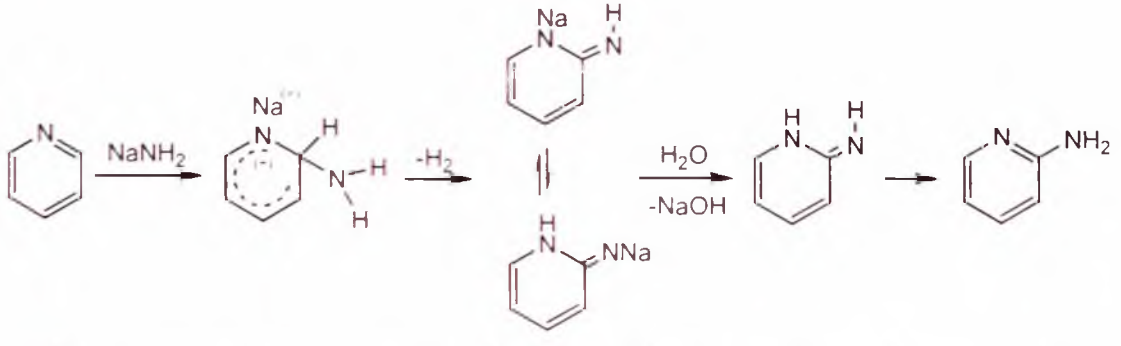
4.1.3.2 Phản ứng thế nucleophin nguyên tử hiđrogen

a) *Amin hóa*

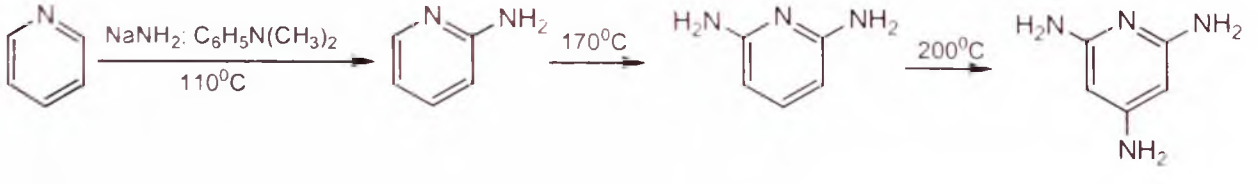
Phản ứng amin hóa piriđin được gọi là phản ứng *Chichibabin*. Nhờ tác dụng của amiđua natri, kali hay bari ..., piriđin được amin hóa thành 2-aminopiriđin:



Có thể thực hiện phản ứng ở trạng thái khan, song người ta thường tiến hành trong một dung môi thơm như toluen, *N,N*-đimetylanilin ... Phản ứng xảy ra theo cơ chế chung *AE*, song về chi tiết thì còn có nhiều ý kiến khác nhau. Chắc chắn rằng có sinh ra chất trung gian là muối của 2-amino-1,2-đihiđropiriđin và có giải phóng hiđrogen. Có thể mô tả cơ chế đó như sau:



Phản ứng amin hóa piriđin xảy ra ở vị trí 2, nếu tăng nhiệt độ sẽ sinh ra 2,6-điamino-piriđin, còn nếu tăng nhiệt độ hơn nữa sẽ sinh ra 2,4,6-triaminopiriđin song hiệu suất kém:

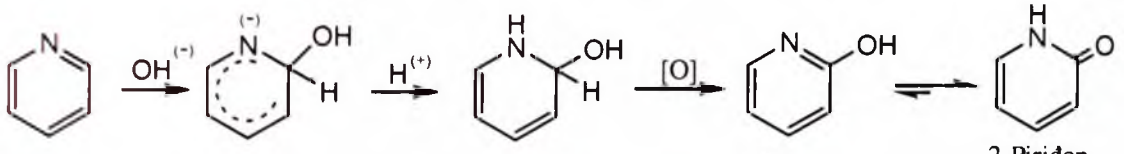


Như vậy, nhóm amino làm cho khả năng phản ứng của vòng piriđin giảm đi.

2-Ankylpiriđin và 4-ankylpiriđin tham gia phản ứng amin hóa rất khó khăn, vì $NaNH_2$ thoạt tiên phản ứng với H_α của ankyl tạo ra cacbanion làm giảm khả năng phản ứng của vòng piriđin đối với tác nhân nucleophin. 3-Ankylpiriđin tham gia phản ứng ở vị trí 2. Nếu cả hai vị trí 2 và 6 đã bị chiếm (thí dụ 2,6-đimetylpiriđin) thì phản ứng sẽ xảy ra ở vị trí 4, song hiệu suất thấp.

b) *Hiđroxi hóa*

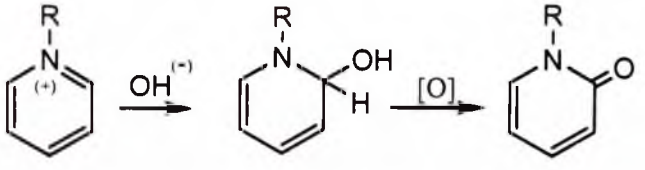
Ion $HO^{(-)}$ là tác nhân nucleophin yếu hơn ion $NH_2^{(-)}$ nên không phản ứng được với piriđin ở nhiệt độ thường. Phản ứng hiđroxi hóa piriđin chỉ xảy ra trong điều kiện khắc nghiệt: KOH/không khí/300°C; sản phẩm thu được là 2-piriđon – tautome của 2-hiđroxi-piriđin:



Piridin 2-Piriđon

Phản ứng trên được xúc tiến bởi các nhóm thế hút electron.

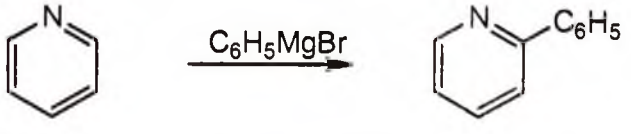
Phản ứng hiđroxi hóa ion piriđini xảy ra dễ dàng hơn nhiều so với piriđin:



c) *Ankyl hóa và aryl hóa*

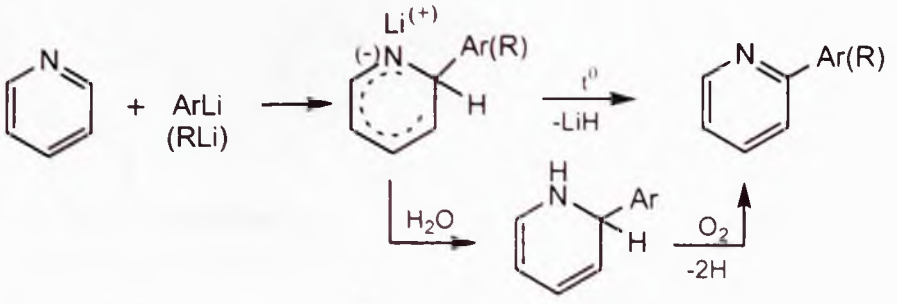
Phản ứng thế nguyên tử hiđrogen bằng nhóm ankyl hoặc nhóm aryl có thể xảy ra khi cho piriđin tác dụng với hợp chất cơ magie hoặc hợp chất cơ lithi. Tương tự phản ứng *Chichibabin*, ankyl hóa và aryl hóa xảy ra ở vị trí 2 và/hoặc 6.

Phản ứng ankyl hóa bằng hợp chất cơ magie ít được dùng vì hiệu suất rất thấp và vì tính chọn lựa hóa học không cao (tuy có ưu tiên tương đối vào vị trí 2). Trong khi đó, phản ứng aryl hóa bằng arylmagie bromua có thể đạt hiệu suất 44%:

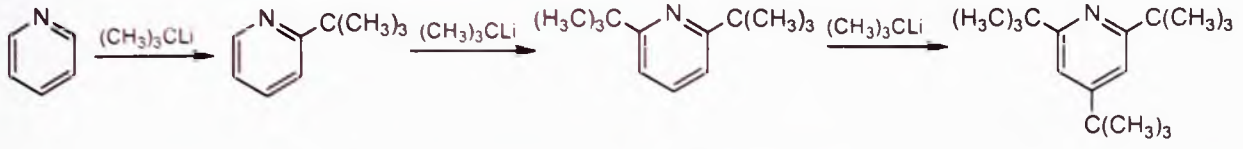


Khác với hợp chất cơ magie, các hợp chất cơ lithi, kể cả ankyllithi lẫn aryllithi, đều có thể được dùng để điều chế ankylpiriđin và arylpiriđin vì đều cho hiệu suất khá và cao.

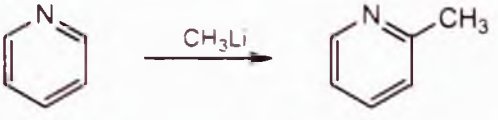
Sản phẩm trung gian của phản ứng này là muối lithi của đihiđropiriđin (đôi khi có thể phân lập) được chuyển hóa thành sản phẩm ankyl- hoặc arylpiriđin bằng cách đun nóng (hoặc bằng axit loãng có mặt oxi không khí):



Phản ứng có thể lặp lại tới 3 lần để tạo ra sản phẩm thế ở các vị trí lần lượt là 2, 6 và 4. Đó là trường hợp của *tert*-butyllithi:

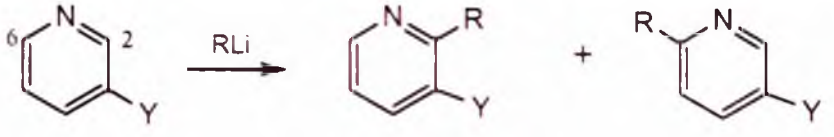


Nếu nhóm ankyl mới đưa vào còn chứa H_α để tác dụng với RLi tạo thành cacbanion thì phản ứng thường dừng ở giai đoạn monoankyl hóa. Thí dụ:



Trong trường hợp dùng dư RLi gấp 10 lần cũng chỉ có thể sinh ra 2,6-điankylpiriđin mà thôi.

Nếu trong vòng piriđin đã có sẵn nhóm thế 3-ankyl hoặc 3-aryl, phản ứng sẽ ưu tiên xảy ra ở vị trí 2, sau mới đến vị trí 6 (xem Bảng 4-2).

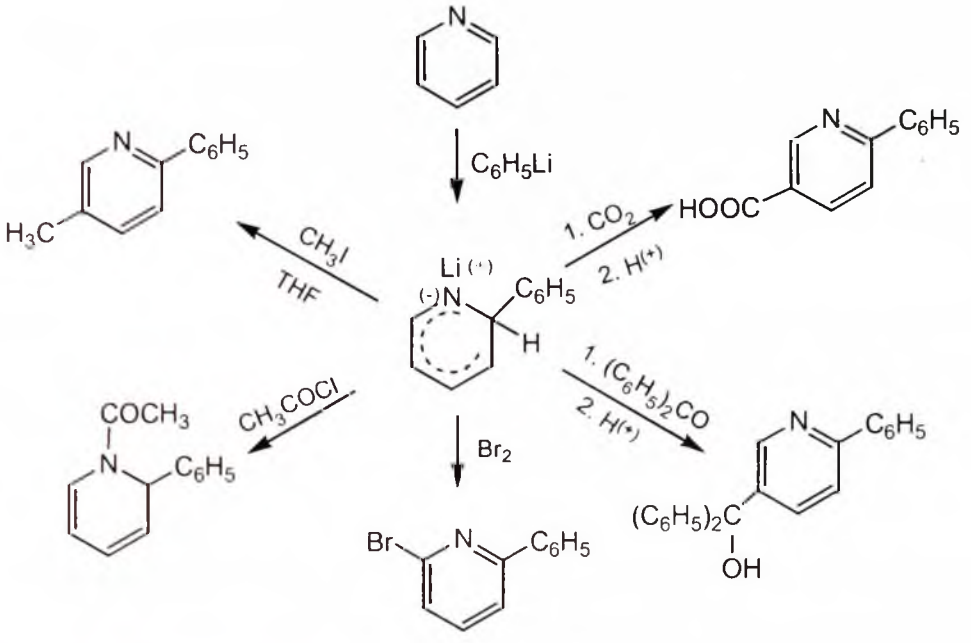


(A) (B)

Bảng 4-2. Hướng của một số phản ứng ankyl hóa và aryl hóa

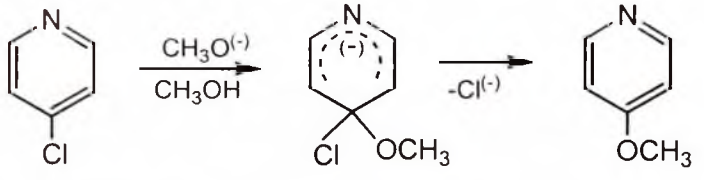
Y	R	Hiệu suất %	Thành phần %	
			A	B
CH_3	CH_3	27,8	84,4	15,6
CH_3	$CH(CH_3)_2$	-	20,5	79,5
CH_3	C_6H_5	48	94	6
CH_2CH_3	C_6H_5	42	87	13
$CH(CH_3)_2$	C_6H_5	32	76	24
$C(CH_3)_3$	C_6H_5	24	4,5	95,5
C_6H_5	C_6H_5	35	16,5	83,5

Sản phẩm trung gian *N*-lithio-1,2-đihiđropiriđin sinh ra khi cho phenyllithi tác dụng với piriđin được dùng rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ. Điều này được diễn tả bằng sơ đồ dưới đây:

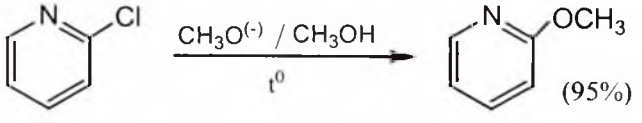


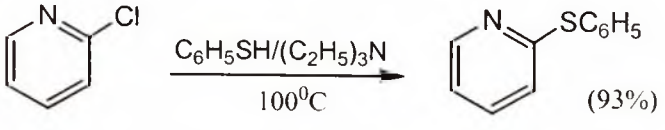
4.1.3.3 Phản ứng thế nucleophin nguyên tử halogen

Các halogenopiridin tác dụng với tác nhân nucleophin phần lớn theo cơ chế *AE* song cũng có thể theo cơ chế *EA*. Cơ chế *AE* xảy ra đối với 2-halogenopiriđin và 4-halogenopiriđin với tốc độ tương đương phản ứng của các halogenonitrobenzen. Thí dụ phản ứng của 4-cloropiriđin với CH_3ONa:

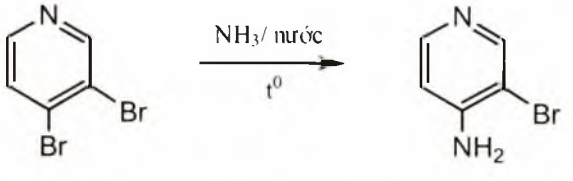


2-Cloropiriđin tham gia phản ứng thế tương tự 4-cloropiriđin:

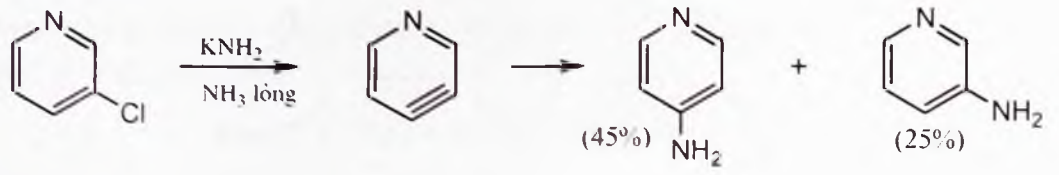




Nguyên tử halogen ở vị trí 3 có khả năng phản ứng kém nhiều so với ở các vị trí 2 và 4. Vì thế, 3,4-đibromopiriđin tác dụng với amoniac đun nóng chỉ cho 4-amino-3-bromopiriđin:

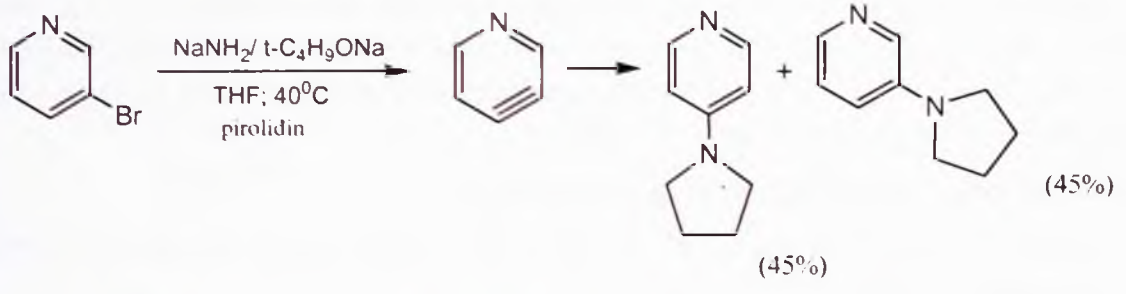


Nhìn chung, các 3-halogenopiriđin (trừ 3-fluoropiriđin) tác dụng với tác nhân nucleophin theo cơ chế *EA*. Thí dụ:

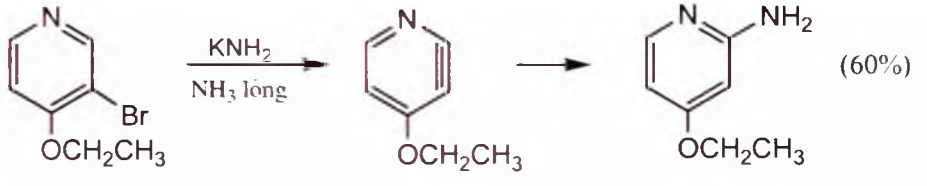


Trong phản ứng trên không sinh ra 2-aminopiriđin; điều đó chứng tỏ sản phẩm trung gian là 3,4-điđehiđropiriđin (hay 3,4-piriđyn) chứ không phải là 2,3-điđehiđropiriđin (hay là 2,3-piriđyn).

Tương tự như vậy, phản ứng của 3-bromopiriđin với piroliđin có mặt $NaNH_2$/*tert*-C_4H_9ONa cũng chứng tỏ sản phẩm trung gian là 3,4-piriđyn, vì chỉ sinh ra 3- và 4-piroliđin-1-ylpiriđin:

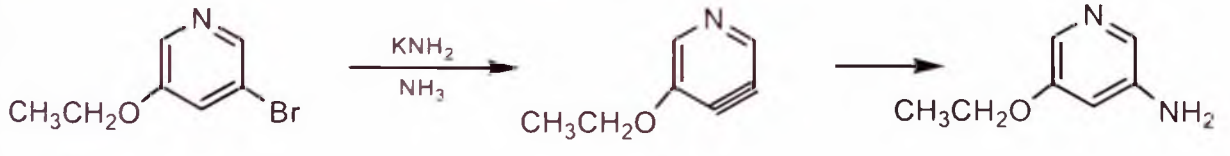


Trong trường hợp phân tử 3-bromopiriđin có chứa thêm một nhóm thế ở vị trí 4, khả năng hình thành 3,4-piriđyn không còn nữa, thì phản ứng sẽ đi qua chất trung gian 2,3-piriđyn. Thí dụ:

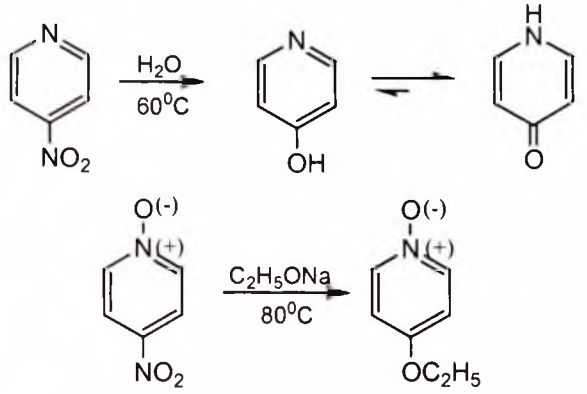


Sự ưu tiên tạo thành sản phẩm 2-amino- có thể được giải thích bằng hiệu ứng hút electron của nguyên tử =N– và hiệu ứng đẩy electron (+*C*) của nhóm $-OCH_2CH_3$.

Cũng do cơ chế tạo thành 3,4-piriđyn và hiệu ứng +*C* của nhóm $-OCH_2CH_3$, phản ứng amin hóa 3-bromo-5-etoxipiriđin cũng như 4-bromo-3-etoxipiriđin đều cho sản phẩm hầu như duy nhất là 3-amino-5-etoxipiriđin:



Ngoài nguyên tử halogen, một số nhóm thế khác gắn vào vị trí 2 hoặc 4, như: nitro, metoxi, ankoxisunfonyl ..., cũng dễ dàng phản ứng với tác nhân nucleophin theo cơ chế AE. Thí dụ:

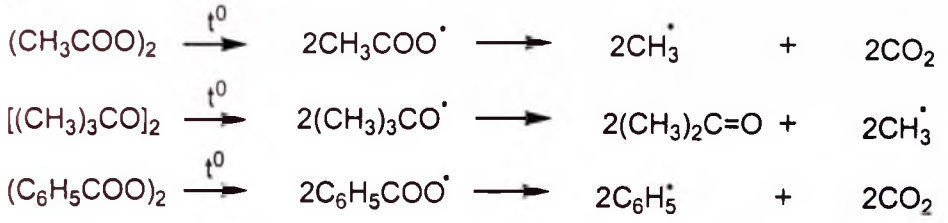


4.1.4 Phản ứng với tác nhân gốc tự do

Phản ứng của piriđin với các tác nhân gốc tự do chưa được nghiên cứu nhiều như các phản ứng đã xét ở trên; đó là vì hiệu suất phản ứng thường thấp, tính chọn lựa hóa học không cao... Dẫu sao, trong đa số trường hợp, phản ứng thường ưu tiên xảy ra ở vị trí α nhất là khi tác nhân gốc tự do kém hoạt động.

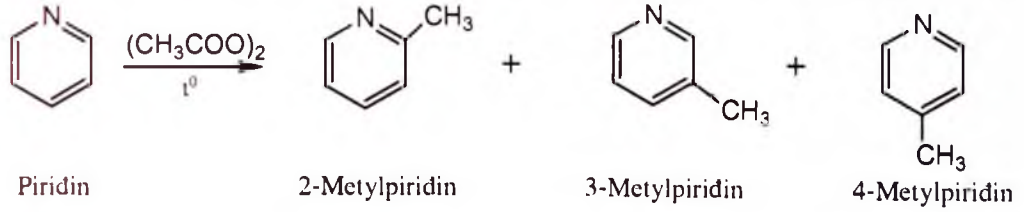
4.1.4.1 Các phản ứng metyl hóa và phenyl hóa

Nguồn cung cấp các gốc metyl và phenyl khá đa dạng, song thường là các peroxit, dưới tác dụng của nhiệt:

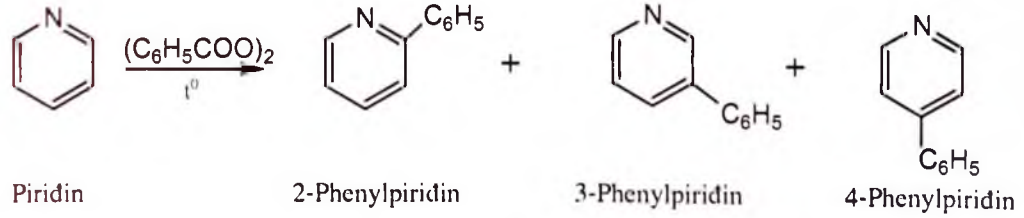


Ngoài ra còn có thể tạo ra các gốc tự do từ $(CH_3COO)_4Pb$, $(C_6H_5COO)_4Pb$, $C_6H_5N_2^{(+)}Cl^{(-)}$, v.v...

Phản ứng metyl hóa và phenyl hóa có thể được thực hiện trong môi trường không axit hoặc môi trường axit. Hầu như phản ứng luôn luôn tạo ra hỗn hợp 3 đồng phân. Thí dụ:



Piriđin 2-Metylpiriđin 3-Metylpiriđin 4-Metylpiriđin



Piriđin 2-Phenylpiriđin 3-Phenylpiriđin 4-Phenylpiriđin

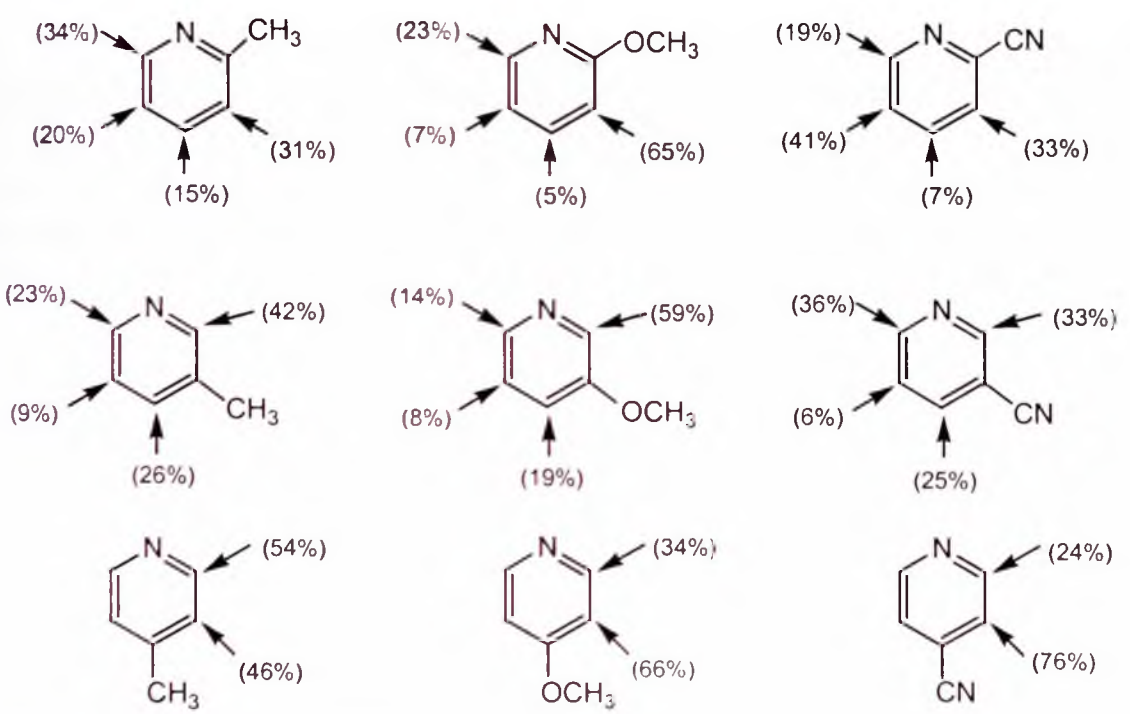
Tỉ lệ % của 3 sản phẩm đồng phân phụ thuộc nguồn tạo gốc tự do và môi trường, song chiếm ưu thế cao nhất luôn luôn là sản phẩm thế ở vị trí 2, nhất là khi thực hiện trong môi trường axit (xem Bảng 4-3). Về hai sản phẩm đồng phân còn lại, nếu thực hiện trong

môi trường không axit thì đồng phân 3- nhiều hơn đồng phân 4-, còn nếu thực hiện trong môi trường axit thì ngược lại.

Bảng 4-3 Phản ứng thế piriđin theo cơ chế gốc

Gốc tự do	Nguồn tạo gốc tự do	Tỉ lệ % sản phẩm		
		2-	3-	4-
a) Trong môi trường không axit				
$^{\bullet}CH_3$	$(CH_3COO)_2$	63	20	17
	$[(CH_3)_3CO]_2$	62	23	15
	$(CH_3COO)_4Pb$	62	21	17
$^{\bullet}C_6H_5$	$(C_6H_5COO)_2$	54	32	14
	$C_6H_5N_2^{(+)}Cl^{(-)}$	51	30	19
b) Trong môi trường axit				
$^{\bullet}CH_3$	$[(CH_3)_3CO]_2 + CH_3COOH$	78	3	19
	$[(CH_3)_3CO]_2 + CH_3COOH + HCl$	93	0	7
	$(CH_3COO)_4Pb + HCl$	76	3	21
$^{\bullet}C_6H_5$	$(C_6H_5COO)_2 + CH_3COOH$	82	18	
	$(C_6H_5COO)_2 + CH_3COOH + HCl$	65	5	30

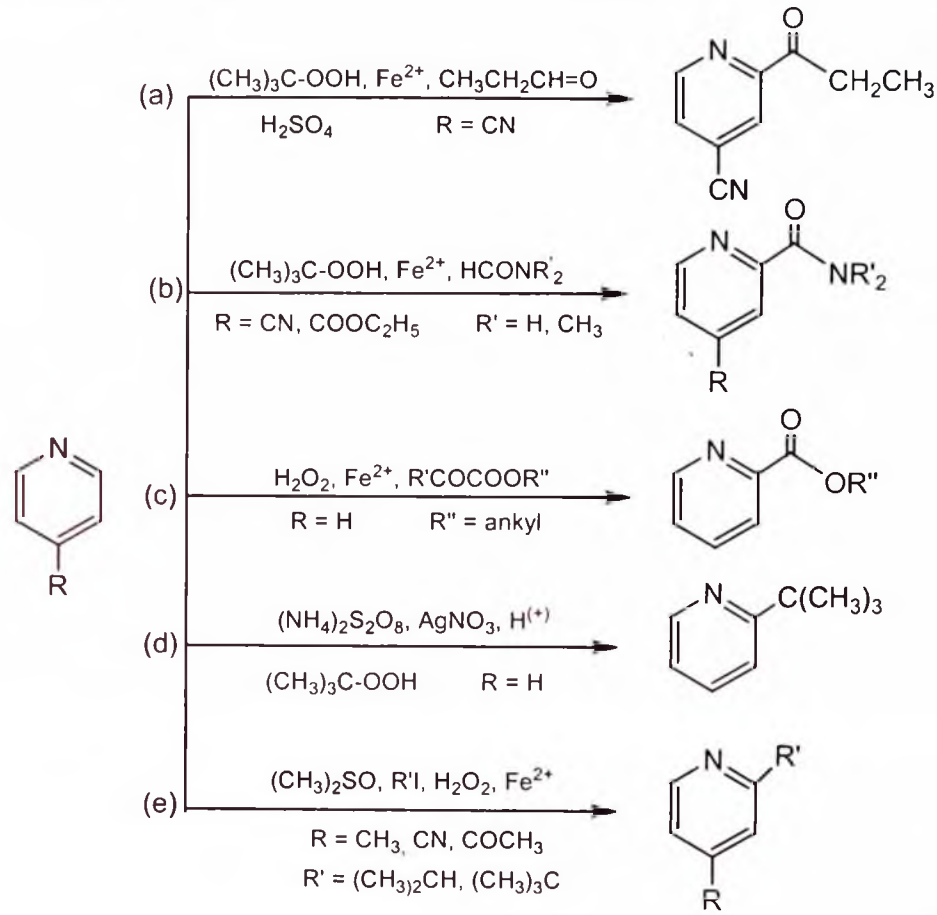
Khi trong vòng piriđin có sẵn một nhóm thế, tính chọn lựa hóa học của phản ứng không cao. Thí dụ tỉ lệ % các sản phẩm phenyl hóa bằng $(C_6H_5COO)_2$ như sau:



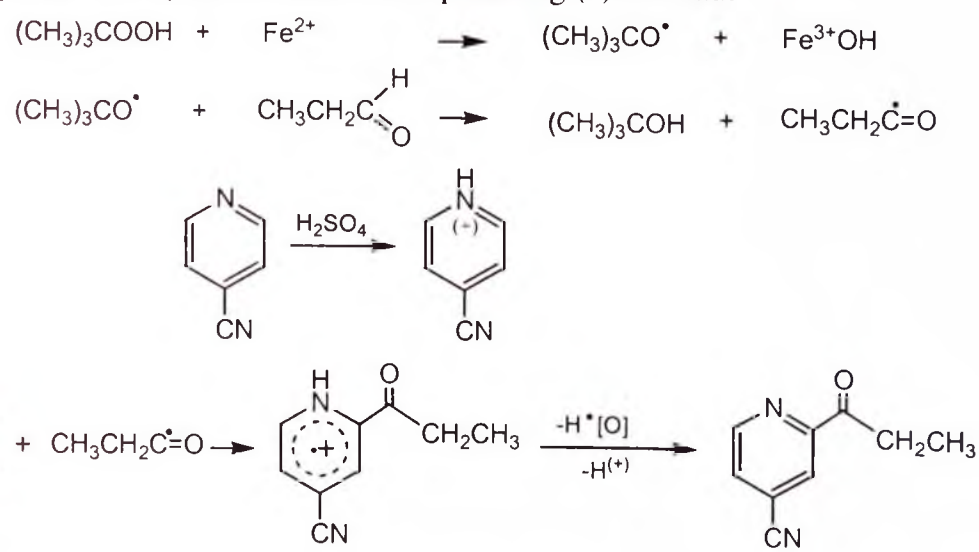
Từ các số liệu ở trên có thể rút ra nhận xét rằng các nhóm thế ở vị trí 2 hoặc 4 thường ưu tiên định hướng *ortho* tức là thế vào vị trí 3, còn các nhóm thế ở vị trí 3 cũng định hướng *ortho* song chỉ ưu tiên vào vị trí 2 chứ không phải vị trí 4.

4.1.4.2 Phản ứng với gốc tự do có tính nucleophin. Phản ứng *Minisci*

Ta biết rằng piriđin không tham gia phản ứng *Friedel-Crafts*, song ta có thể axyl hóa ion piriđini bằng các gốc axyl nucleophin trong phản ứng *Minisci*. Cũng bằng phản ứng này, người ta có thể ankyl hóa ở vị trí số 2 của piriđin. Hiệu suất của các phản ứng *Minisci* thường cao. Thí dụ phản ứng (d) đạt 97%.



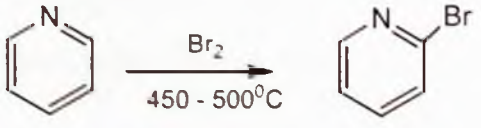
Về cơ chế phản ứng, các phản ứng *Minisci* có đặc điểm chung là thoạt tiên tạo ra gốc nucleophin, sau đó gốc này tấn công vòng piriđin sinh ra cation-gốc trước khi bị oxi hóa tạo thành sản phẩm. Thí dụ cơ chế chi tiết của phản ứng (a) như sau:



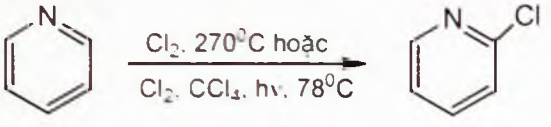
Phản ứng *Minisci* được xúc tiến bởi các nhóm thế hút electron trong vòng piriđin. Điện tích dương ở nguyên tử nitrogen của ion piriđini định hướng cho phản ứng ưu tiên vào vị trí α, tuy vậy sự chọn lựa hóa học còn phụ thuộc bản chất của tác nhân gốc và dung môi.

4.1.4.3 Phản ứng halogen hóa

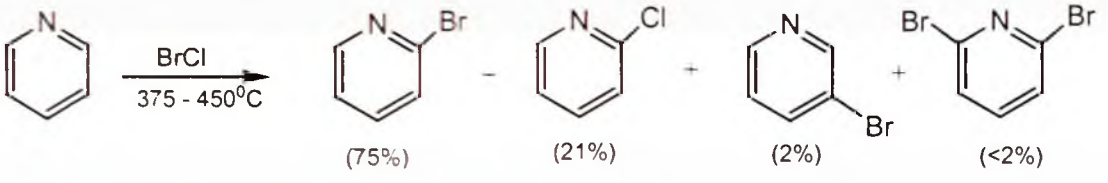
Ta đã biết (x. 4.1.2.1) phản ứng thế electrophin nguyên tử halogen xảy ra ở vị trí 3 của piriđin. Nếu thực hiện phản ứng brom hóa ở nhiệt độ 450 - 500°C, sự thay thế xảy ra theo cơ chế gốc tạo thành 2-bromopiriđin với hiệu suất gần 50% và một lượng 3-bromopiriđin:



Tương tự brom, ở 270°C hoặc khi chiếu sáng ở 78°C trong CCl_4 clo tác dụng với piriđin theo cơ chế gốc sinh ra 2-cloropiriđin và một lượng nhỏ 2,6-đicloropiriđin:

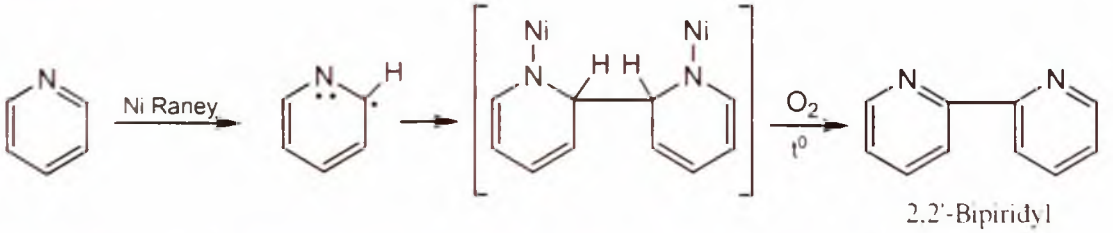


Điều lí thú là khi halogen hóa piriđin bằng BrCl ở nhiệt độ cao, sản phẩm chính thu được là 2-bromopiriđin:

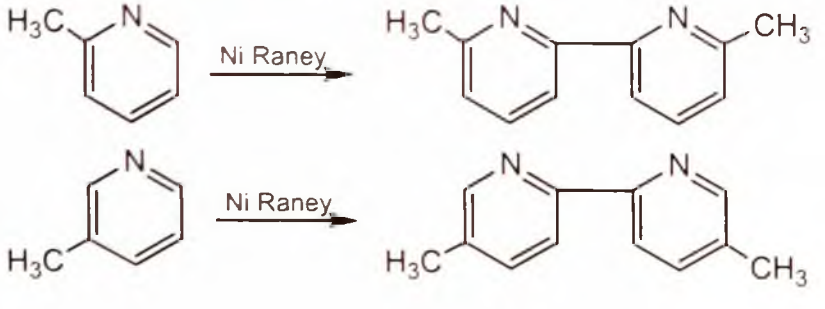


4.1.4.4 Đime hóa nhờ tác dụng của kim loại

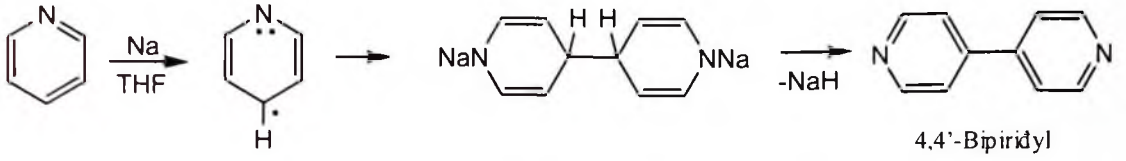
Khi có mặt Ni Raney, piriđin đime hóa thành 2,2'-bipiriđyl. Phản ứng đi qua một anion-gốc ở dạng kết hợp với Ni. Chính anion-gốc này đime hóa rồi tách hiđrogen tạo ra 2,2'-bipiriđyl:



Ni Raney cũng xúc tác cho phản ứng đime hóa các đồng đẳng của piriđin, các sản phẩm chính thu được đều là dẫn xuất của 2,2`-bipiriđyl:



Natri (và kẽm) ở 25°C cũng nhường một electron cho piriđin để tạo ra anion-gốc, những ion-gốc này kết hợp với nhau tạo thành 4,4'-bipiriđyl cùng các đồng phân 2,2'-, 2,3'-, 2,4'-:



4,4'-Bipiriđyl

4,4'-Bipiriđyl là một sản phẩm thương mại quan trọng.

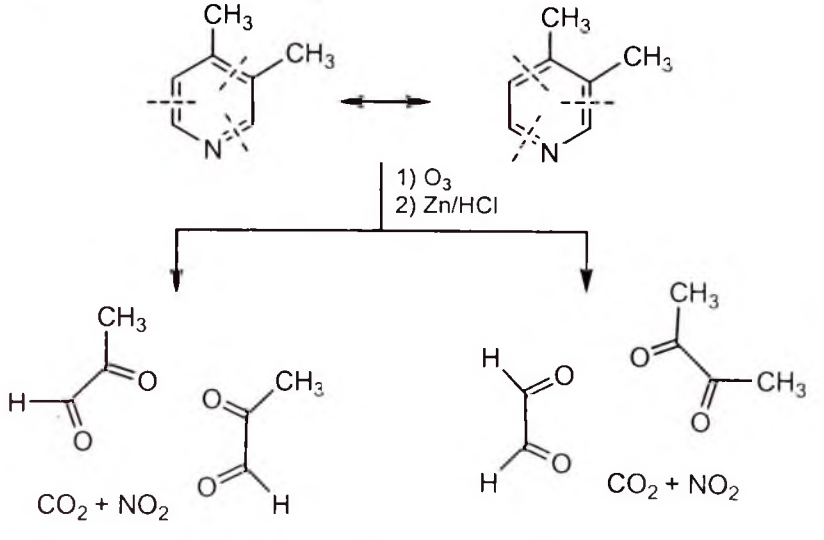
4.1.5 Phản ứng với tác nhân oxi hóa và tác nhân khử

4.1.5.1 Phản ứng oxi hóa

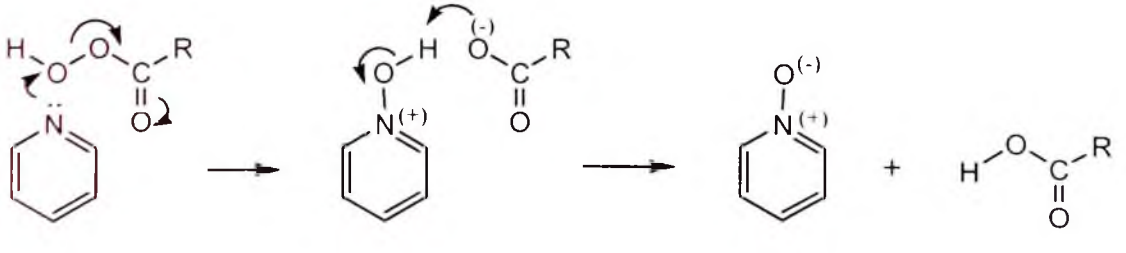
Ngoại trừ nguyên tử nitrogen, nói chung vòng piriđin bền hơn vòng benzen đối với tác dụng của các chất oxi hóa; chính vì thế mà piriđin được dùng làm dung môi để thực hiện một số phản ứng oxi hóa trong hóa học hữu cơ.

a) Trong dung dịch $KMnO_4$/axit, piriđin bền hơn benzen, còn trong dung dịch $KMnO_4$/nước piriđin bền như benzen. Tuy nhiên tương tự benzen, piriđin bị oxi hóa bởi $KMnO_4$/KOH trong ống hàn kín, ở 100°C tạo ra CO_2. Các ankylpiriđin dễ bị oxi hóa làm chuyển hóa nhóm ankyl thành nhóm cacboxyl (xem 4.1.8).

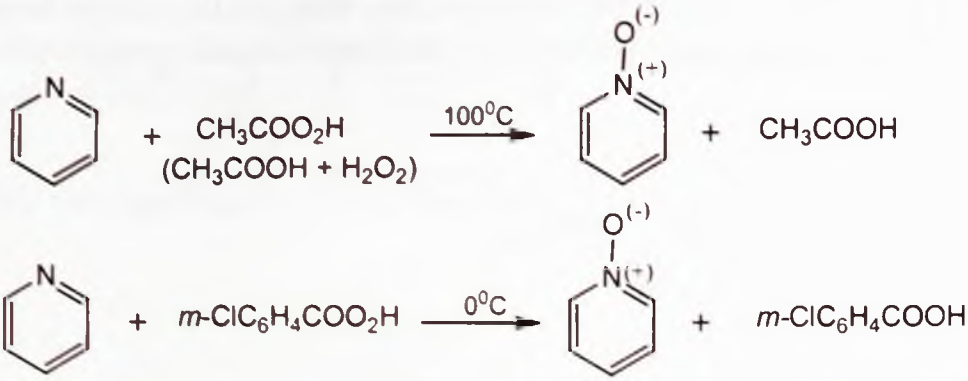
b) Phản ứng với ozon sinh ra các ozonit, sau khi thủy phân-khử sẽ thu được các hợp chất cacbonyl tương ứng. Thí dụ:



c) Nhờ tác dụng của các peraxit $RCOO_2H$ hoặc $ArCOO_2H$, piriđin được chuyển hóa thành piridin *N*-oxit:

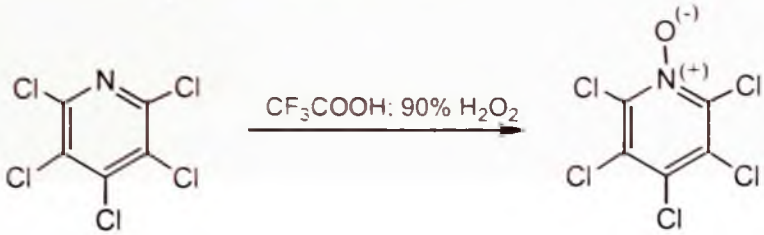


Thí dụ:



Xét về khả năng phản ứng, piriđin phản ứng với peraxit không dễ dàng như amin bậc ba. Nhóm thế đẩy electron ở vòng piriđin làm cho phản ứng dễ dàng hơn, còn các nhóm thế hút electron gây hiệu ứng ngược lại.

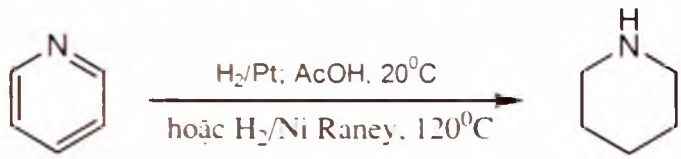
Vì vậy, muốn chuyển pentacloropiriđin thành oxit tương ứng cần dùng chất oxi hóa mạnh là hiđrogen peroxit trong axit trifluoroaxetic:



4.1.5.2 Phản ứng khử

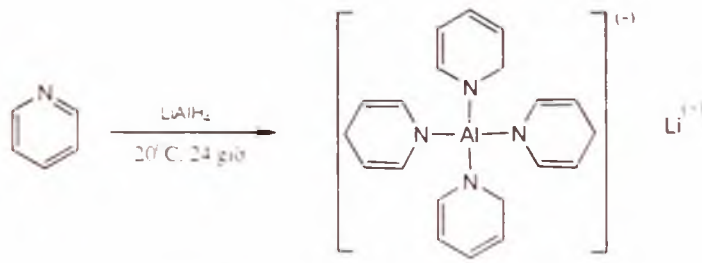
a) *Khử bằng hiđrogen trên chất xúc tác kim loại*

Piriđin dễ bị khử hơn benzen, sản phẩm tạo thành là piperiđin:



b) *Khử bằng hiđrua kim loại*

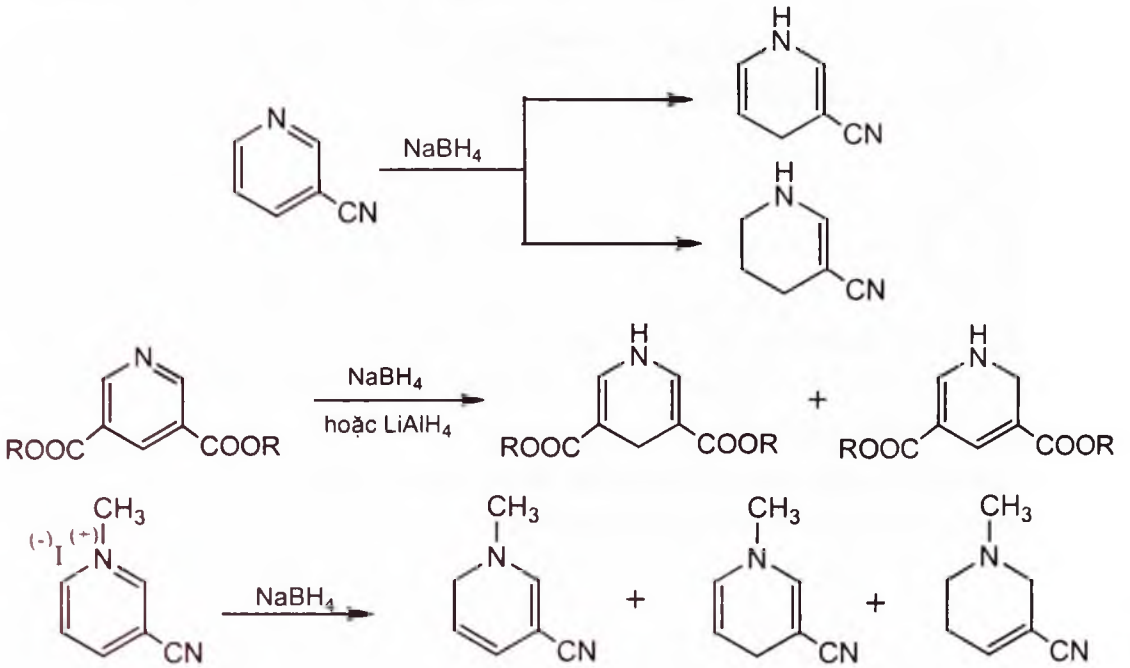
Bản thân piriđin tác dụng với $LiAlH_4$ cho một phức chất thuộc loại aluminat chứa đồng thời các vòng 1,2- và 1,4-đihiđropiriđin:



Phức chất này có tính khử nên được dùng làm chất khử chọn lọc một số hợp chất như xeton chẳng hạn. Khi xử lí bằng axit, phức này cho 1,4-đihiđropiriđin.

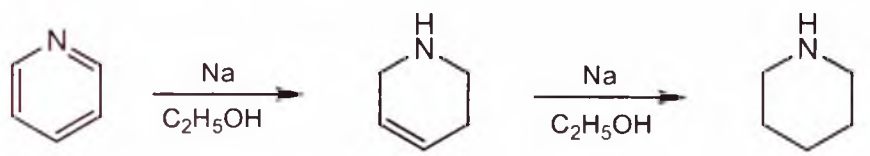
Khi khử piriđin và các đồng đẳng đơn giản bằng $LiAlH_4$ có mặt $AlCl_3$ thu được hỗn hợp gồm 1,2,3,6-tetrahiđropiriđin và piperiđin.

Natri bohiđrua không khử được piriđin và các đồng đẳng đơn giản, song lại khử được ion piriđini và piriđin có nhóm thế hút electron, như: xianopiriđin, axit piriđincacboxylic và este, v.v... Các sản phẩm sinh ra thường là các đihiđropiriđin hoặc tetrahiđropiriđin. Thí dụ:

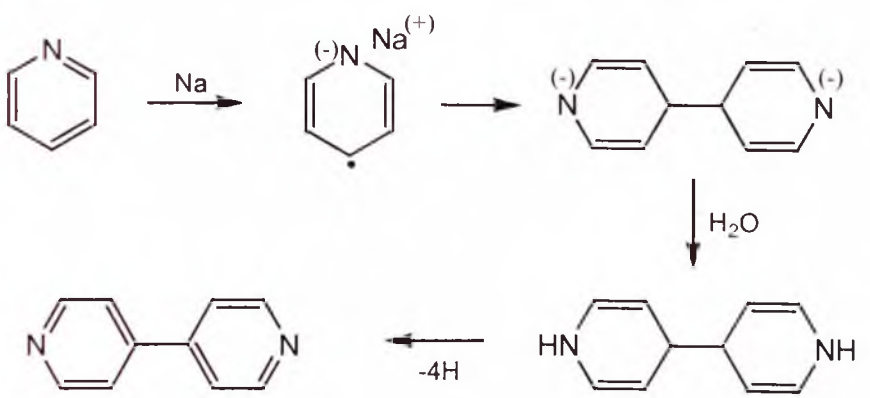


c) *Khử bằng kim loại kiềm*

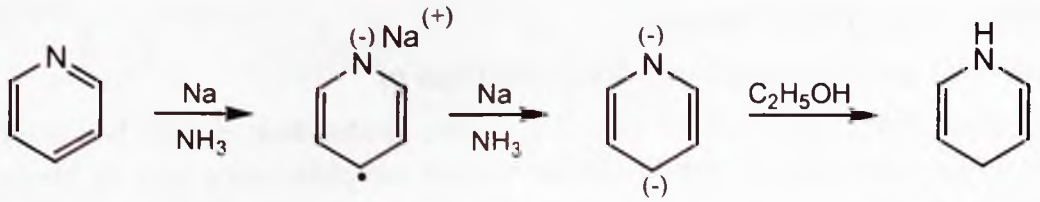
Natri trong etanol khử piriđin thành một hỗn hợp sản phẩm, trong đó chủ yếu là 1.2.5.6-tetrahiđropiriđin (chiếm 64%), sản phẩm khử cuối cùng là piperiđin và các đồng phân:



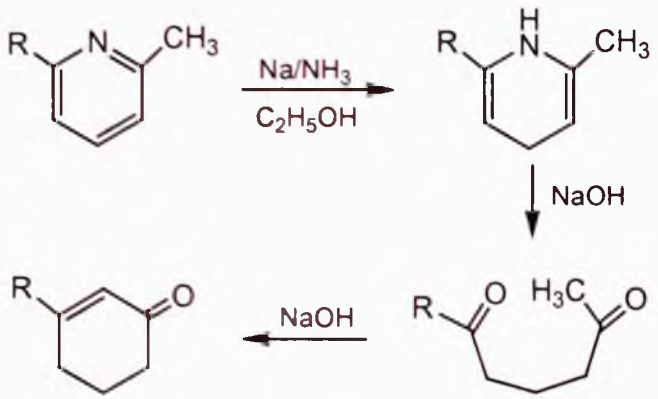
Trong dung môi không proton, piriđin tác dụng với natri cho tetrahiđrobipiriđyl sinh ra do đime hóa anion-gốc, sản phẩm này bị oxi hoá cho 4,4'-bipiriđyl:



Phản ứng *Birch* đối với piriđin xảy ra dễ dàng, cho sản phẩm là 1,4-đihiđropiriđin; sản phẩm trung gian là anion-gốc và đianion:



Nhờ phản ứng *Birch* người ta có thể tổng hợp xiclohexenon từ 2-metylpiriđin theo sơ đồ sau:

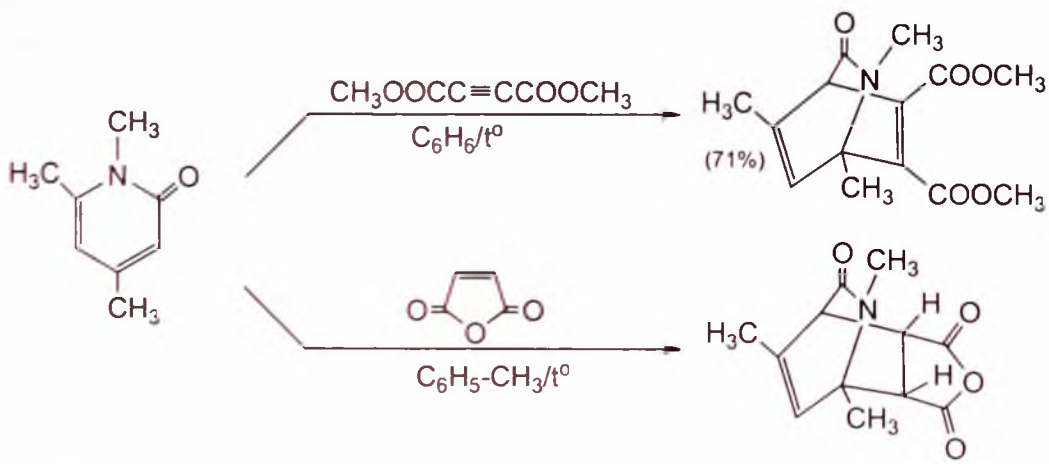


Phương pháp này được áp dụng trong tổng hợp steroit.

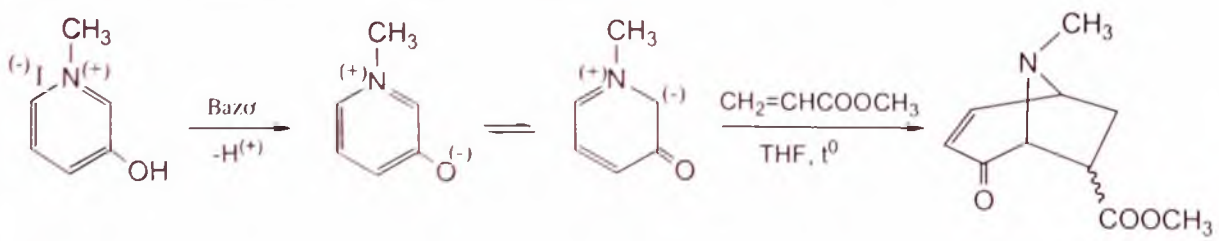
4.1.6 Phản ứng perixiclic và phản ứng quang hóa học

4.1.6.1 Phản ứng perixiclic

Piriđin và các đồng đẳng đơn giản không tham gia phản ứng này. Tuy nhiên, 2-piriđon lại tham gia phản ứng *Diels-Alder* với đimetyl axetilenđicacboxylat và với anhiđrit maleic:



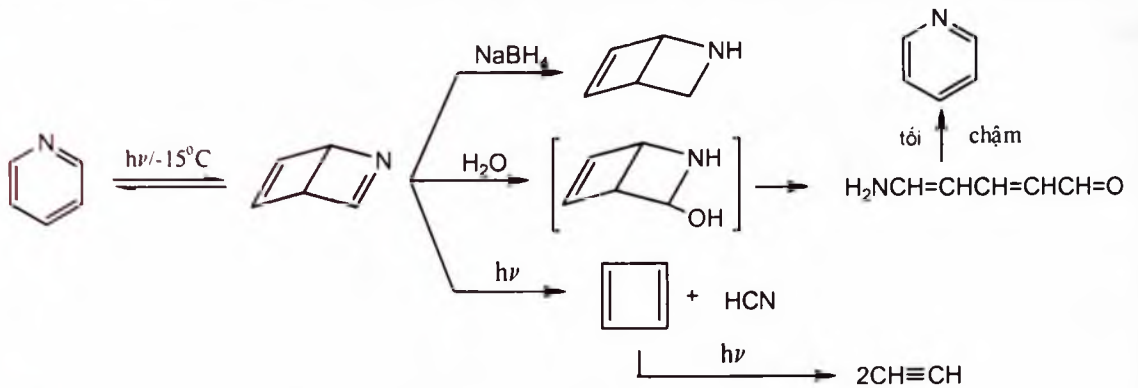
Ion 3-hiđroxipiriđini trong môi trường bazơ êm dịu cũng có thể tham gia phản ứng đóng vòng qua các vị trí 2,6 với metyl acrilat:



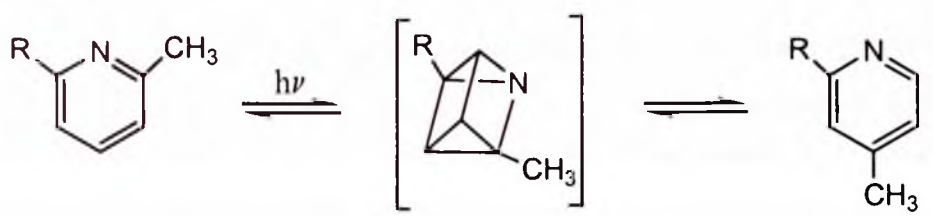
4.1.6.2 Phản ứng quang hóa học

a) *Chuyển hóa quang hóa học qua đồng phân hóa trị*

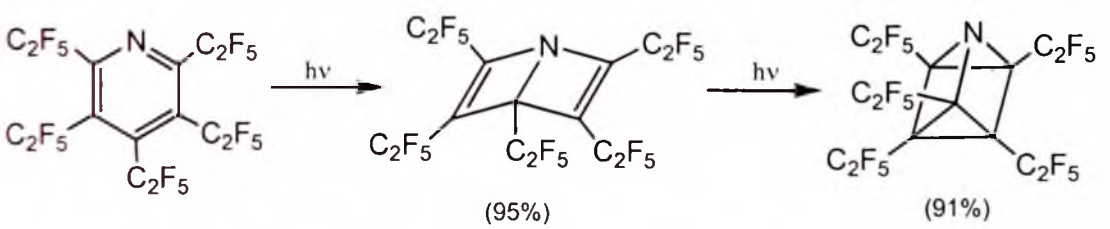
Khi được chiếu sáng bằng tia có λ 253,7 mm, piriđin được chuyển hóa thành 2-aza-bixiclo[2.2.0]hexađien hay là "piriđin Dewar" là một sản phẩm trung gian rất không bền (ở 25°C, bị giảm đi một nửa, sau 2,5 phút) được chuyển hóa tiếp theo sơ đồ sau:



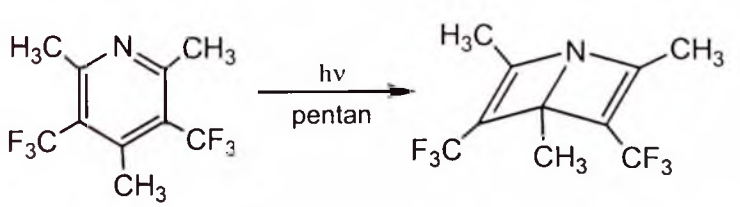
Azaprisman cũng là một đồng phân hóa trị được coi là sản phẩm trung gian sinh ra trong quá trình phản ứng quang hóa ankylpiriđin ở tướng hơi:

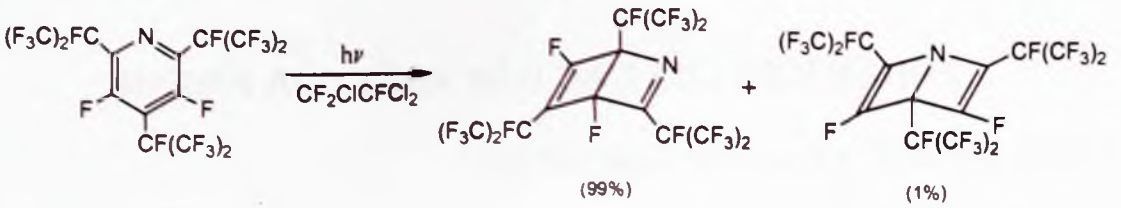


Người ta đã phân lập được "piriđin Dewar" và azaprisman sinh ra khi thực hiện quang hóa một số perfluoropiriđin. Thí dụ: chiếu xạ pentakis(perfluoroetyl)piriđin thu được pentakis(perfluoroetyl)-1-azabixiclo[2.2.0]hexa-2,5-đien là một chất lỏng (t_s 176°C) với hiệu suất 95%; chiếu xạ tiếp nữa sẽ thu được pentakis(perfluoroetyl)-1-azaprisman cũng là một chất lỏng bền đạt hiệu suất 91%:



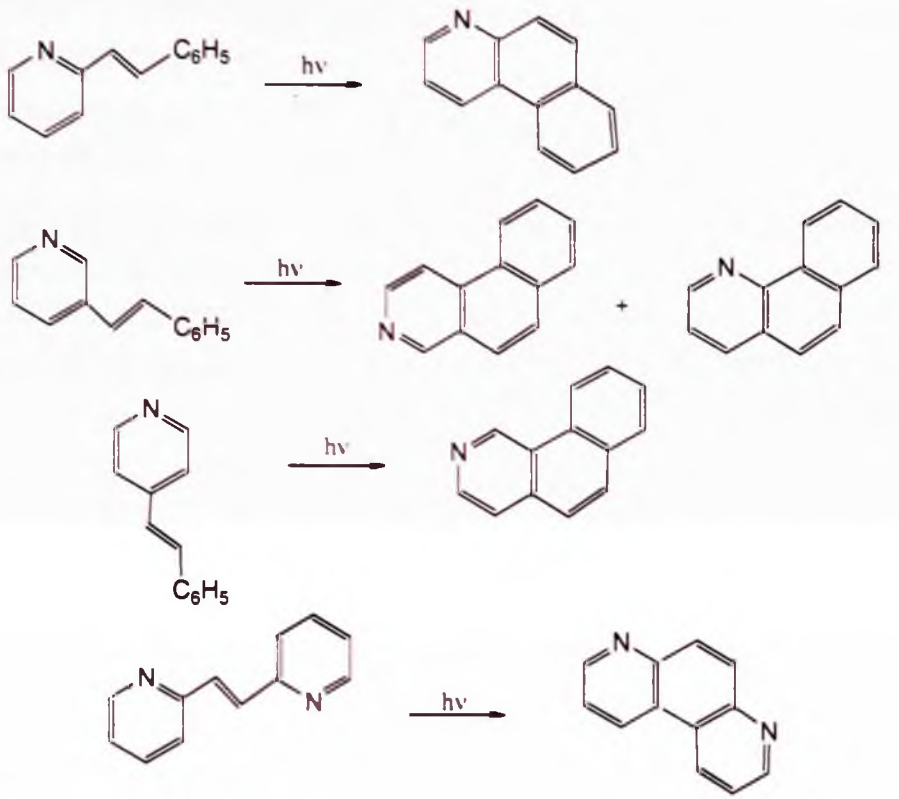
Ngoài các perfluoropiriđin, một số dẫn xuất fluoro khác của piriđin cũng chuyển hóa thành "piriđin Dewar" tương ứng khi được chiếu xạ. Thí dụ:



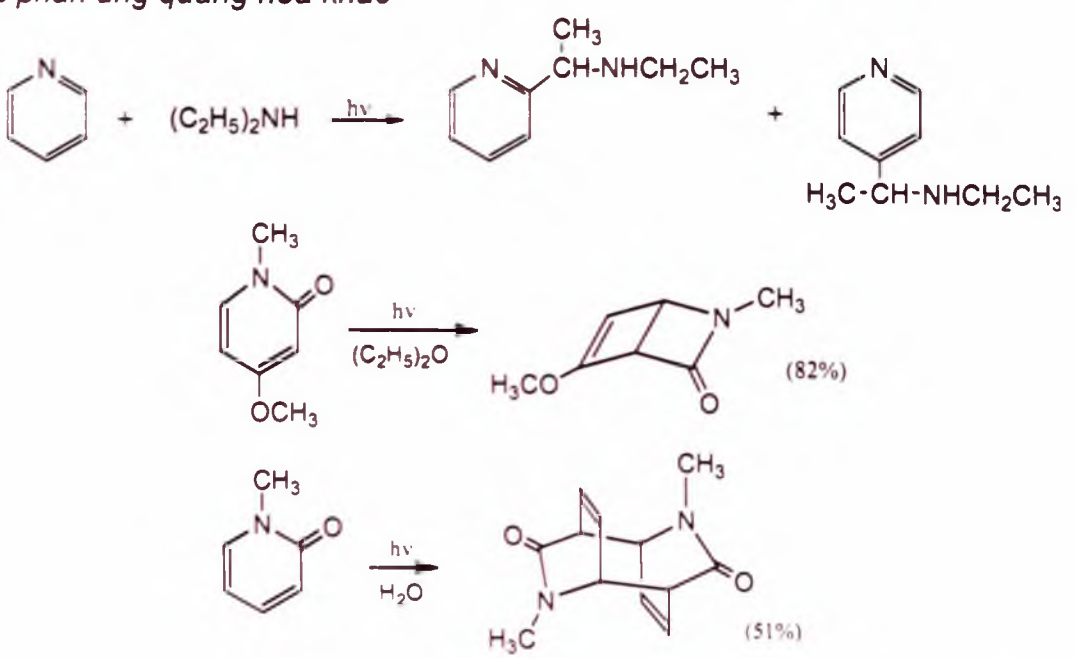


b) *Aryl hóa nội phân tử*

Ta biết rằng khi chiếu xạ stinben sinh ra phenantren. Tương tự như vậy, khi chiếu xạ azastinben sinh ra azaphenantren:



c) *Các phản ứng quang hóa khác*

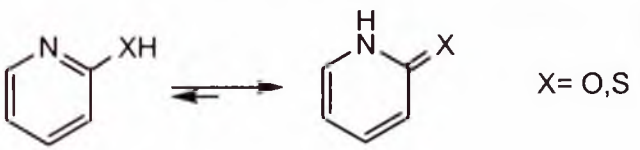


4.2 PHẢN ỨNG CỦA CÁC DẪN XUẤT CỦA PIRIĐIN

4.2.1 Phản ứng của hiđroxi- và aminopiriđin

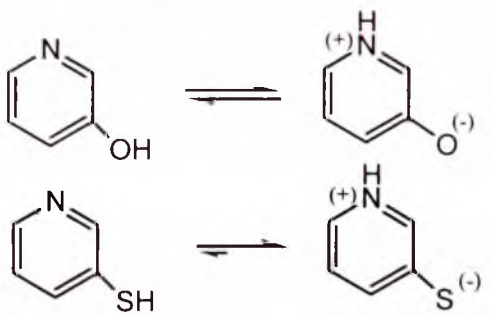
4.2.1.1 Tautome hóa

2-Hiđroxi- và 4-hiđroxipiriđin là những dạng tautome của 2- và 4-piriđon. Các dẫn chứng bằng phổ hấp thụ cho thấy rằng trong dung môi phân cực các dạng piriđon chiếm ưu thế; tương tự như vậy là các 2-sunfanyl- và 4-sunfanylpiriđin:

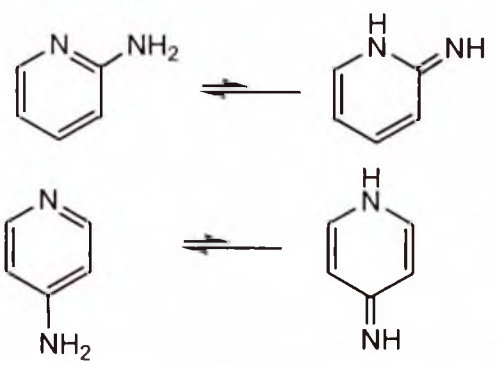


Tuy nhiên, trong dung môi không phân cực hoặc ở tướng hơi, cân bằng trên lại lệch về phía bên trái, tức là dạng hiđroxi- (hoặc sunfanyl-) chiếm ưu thế theo tỉ lệ khoảng 2,5 : 1. Ngoài dung môi ra, cân bằng tautome trên còn phụ thuộc ảnh hưởng của nhóm thế.

3-Hiđroxi- và 3-sunfanylpiriđin tồn tại ở trạng thái cân bằng với dạng ion lưỡng cực; dạng lưỡng cực này chiếm ưu thế đối với 3-sunfanylpiriđin:



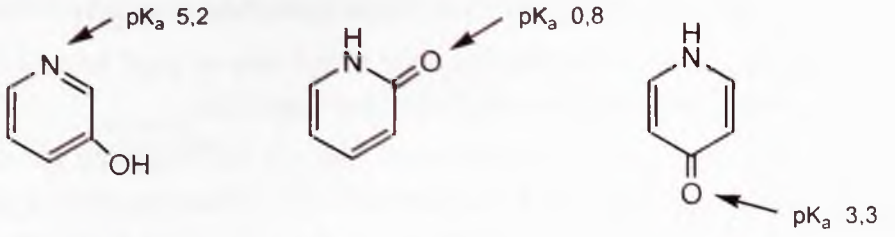
2-Amino- và 4-aminopiriđin là những dạng tautome của các piriđinimin tương ứng. Trong cân bằng tautome này dạng aminopiriđin chiếm ưu thế hơn:



3-Aminopiriđin biểu hiện tính chất của một amin thơm.

4.2.1.2 Proton hóa

3-Hiđroxipiriđin bị proton hóa ở nguyên tử nitrogen với pK_a tương tự của piriđin, cụ thể là 5,2. Các 2- và 4-piriđon có tính bazơ kém nhiều và tương tự như amit, phản ứng proton hóa xảy ra ở nguyên tử oxi:

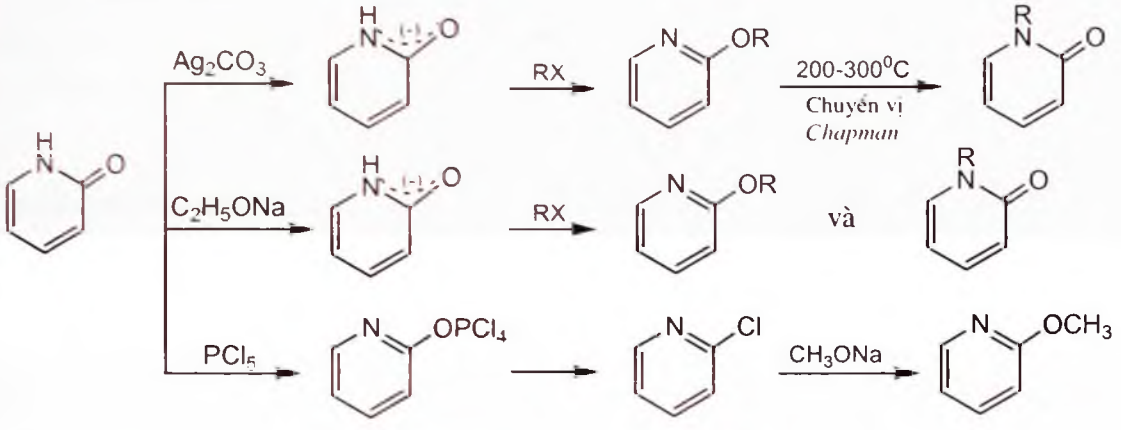


Đối với cả ba aminopiriđin, pK$_a$ đều lớn hơn của piriđon (xem Bảng 4-1) và phản ứng proton hóa đều xảy ra ở nguyên tử nitrogen trong vòng.

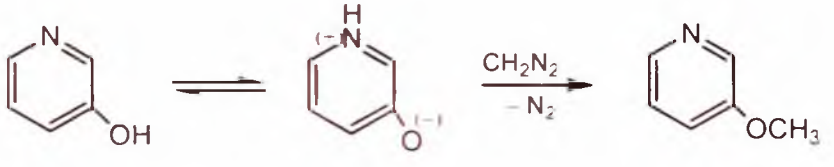
4.2.1.3 Ankyl hóa và axyl hóa

a) *Ankyl hóa và axyl hóa hiđroxipiriđin và piriđon* có thể xảy ra ở nguyên tử nitrogen hoặc nguyên tử oxigen tùy theo tác nhân phản ứng và điều kiện thực hiện.

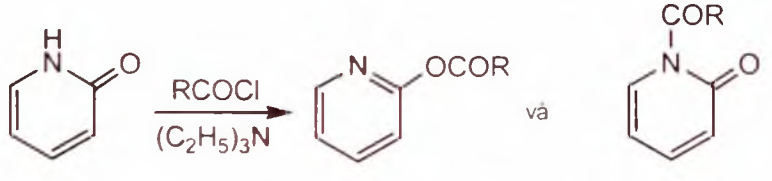
Ankyl hóa 2-piriđon thường cho cả hai sản phẩm, song trong điều kiện nhất định có thể chỉ một sản phẩm chiếm ưu thế. Thí dụ:



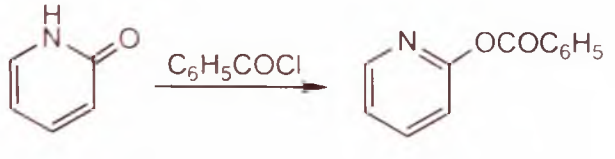
3-Hiđroxipiriđin phản ứng như một phenol nên dễ dàng bị *O*-metyl hóa bởi điazometan:



Clorua của các axit béo axyl hóa các piriđon ở cả oxigen lẫn nitrogen. Thí dụ:



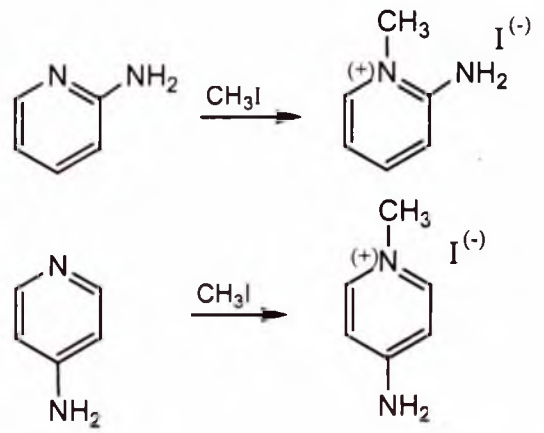
Tuy nhiên, benzoyl clorua phản ứng với 2- và 4-piriđon chỉ cho dẫn xuất *o*-benzoyl. Thí dụ:



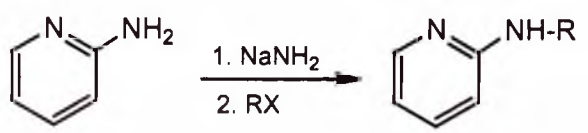
3-Hiđroxipiriđin cũng tham gia phản ứng benzoyl hóa ở oxigen.

Các sunfanylpiridin và thiopiriđon được ankyl hóa và axyl hóa hầu như luôn luôn ở nguyên tử lưu huỳnh, trừ trường hợp axyl hóa thio-4-piriđon.

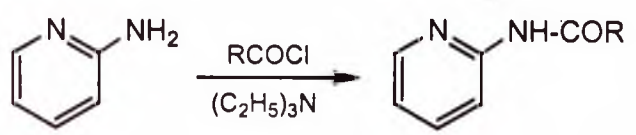
b) *Phản ứng ankyl hóa các aminopiriđin* có thể xảy ra ở nguyên tử nitrogen của vòng hoặc nitrogen ngoại vòng tùy điều kiện thực hiện. Nói chung nguyên tử nitrogen của vòng có tính nucleophin cao hơn, nên nếu không cho thêm bazơ thì phản ứng xảy ra ở nguyên tử này:



Nếu có mặt bazơ mạnh, phản ứng ankyl hóa xảy ra ở nguyên tử nitrogen ngoại vòng Thí dụ:



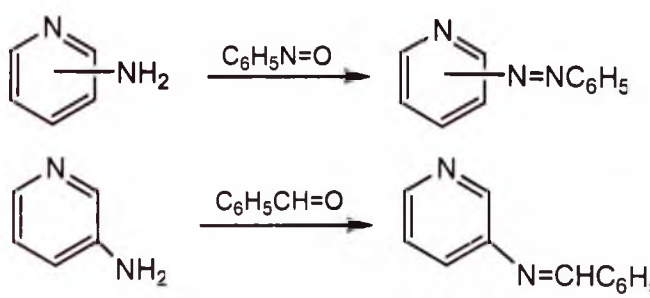
Phản ứng axyl hóa các aminopiriđin xảy ra ưu tiên ở nguyên tử nitrogen ngoại vòng. Thí dụ:



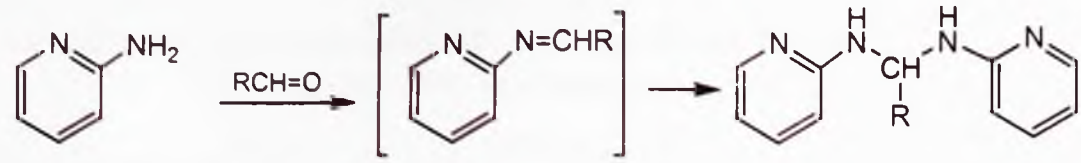
Axyl hóa tiếp nữa sẽ sinh ra điaxylaminopiriđin.

4.2.1.4 Phản ứng ngưng tụ của aminopiriđin

Các aminopiriđin ngưng tụ một cách bình thường với nitrosobenzen, song chỉ riêng 3-aminopiriđin mới tạo được azometin bền vững khi có tác dụng của anđehit:

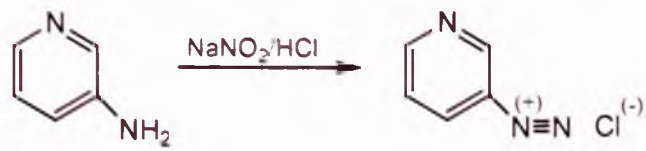


2-Aminopiriđin phản ứng với anđehit cho các bis(piridylamino)ankan:

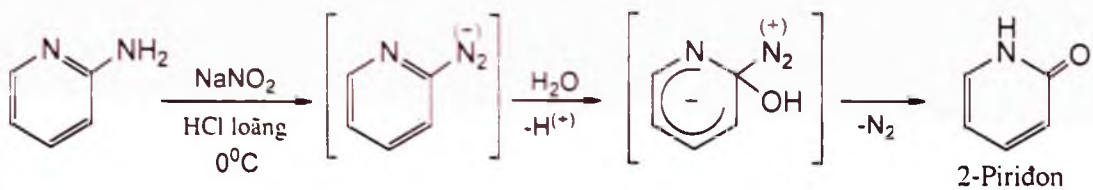


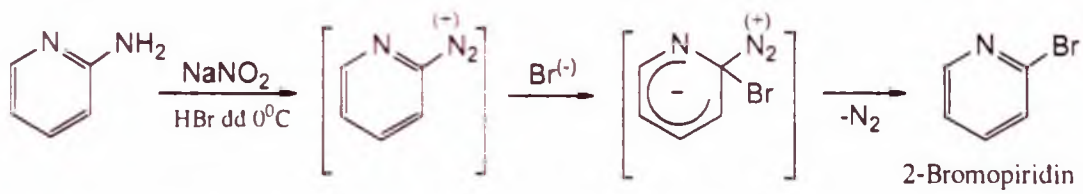
4.2.1.5 Phản ứng của aminopiriđin với axit nitrơ

3-Aminopiriđin phản ứng bình thường với axit nitrơ sinh ra muối điazoni tương đối bền:

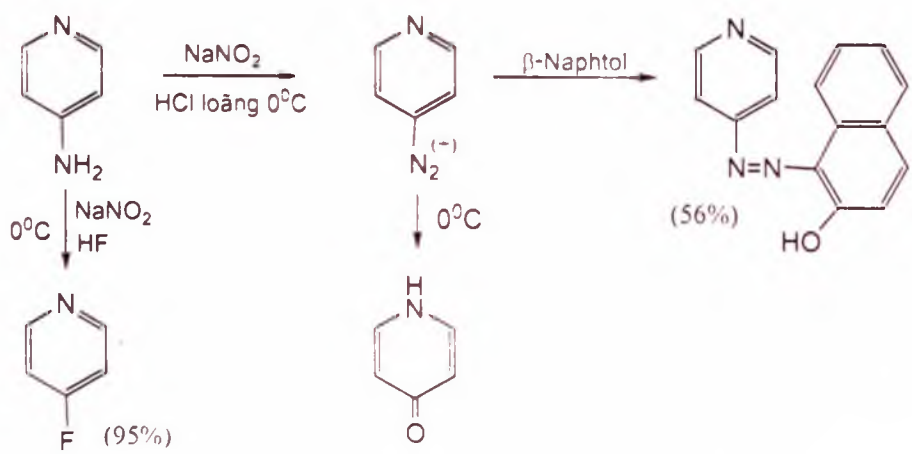


Tuy nhiên, phản ứng của 2-amino- và 4-aminopiriđin với axit nitrơ điễn biến theo hướng khác, vì các ion điazoni sinh ra rất nhạy cảm đối với các tác nhân nucleophin trong môi trường:

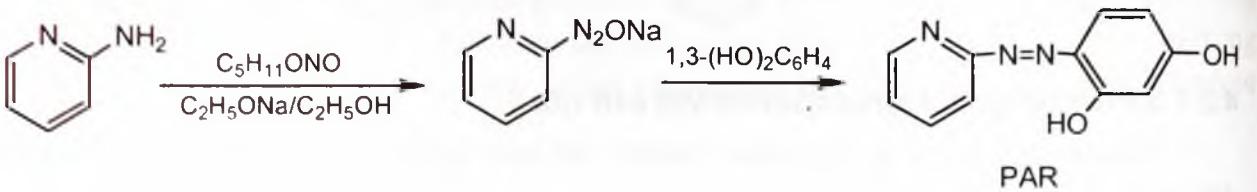




4-Aminopiriđin cũng có phản ứng tương tự với $NaNO_2$/HCl; song nếu thay HCl bằng HF thì vẫn xảy ra phản ứng kiểu *Sandmeyer*; không những thế ion điazoni sinh ra còn có thể tham gia phản ứng tiếp vĩ với β-naphtol:



2-Piriđylazoresoxinol (PAR) là một thuốc thử quan trọng trong hóa phân tích, được tổng hợp từ 2-aminopiriđin và resoxinol theo sơ đồ phản ứng sau:

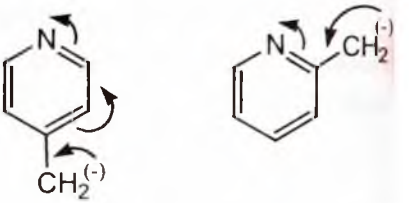


PAR

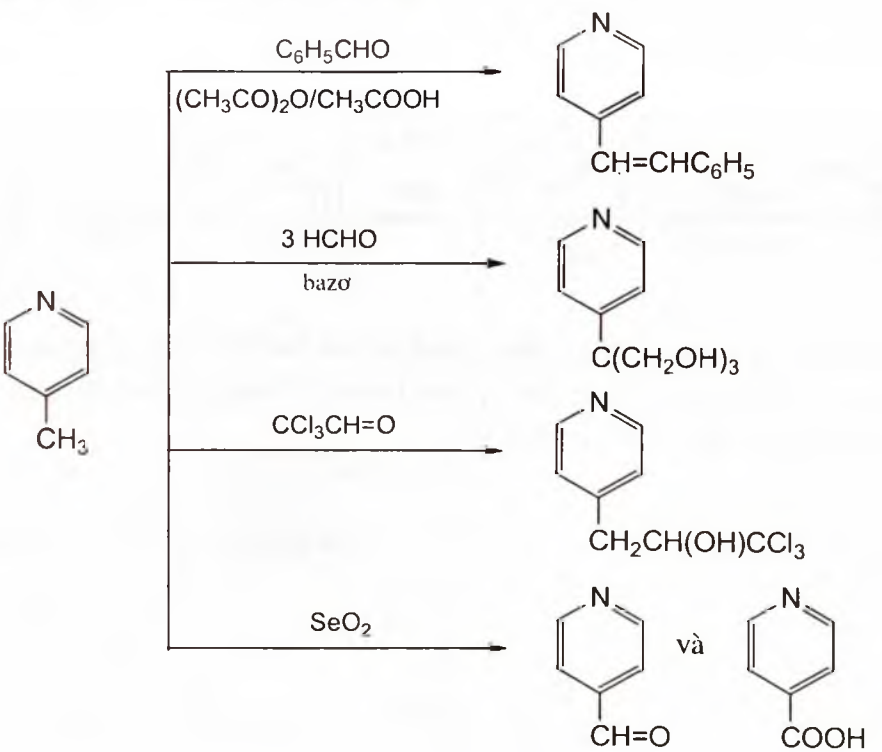
4.2.2 Phản ứng của ankylpiriđin và ankenylpiriđin

4.2.2.1 Ankylpiriđin

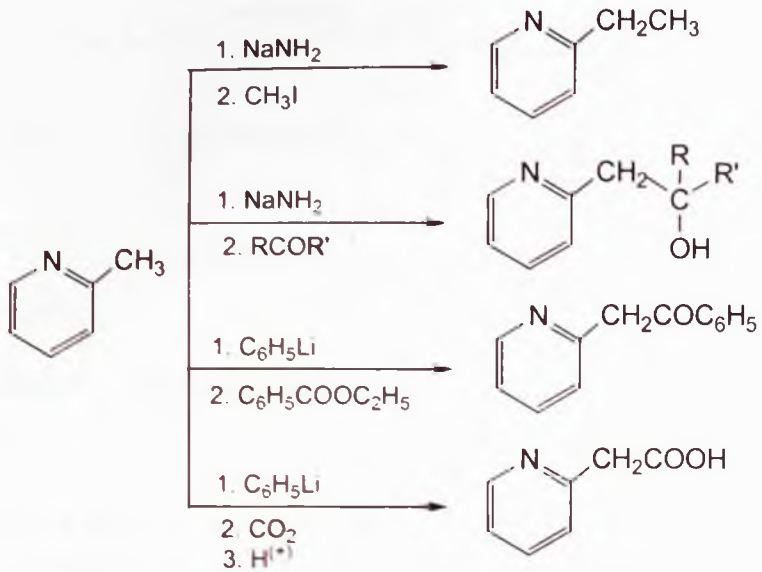
Nhóm ankyl ở các vị trí 2 và 4 của piriđin được hoạt hóa bởi nguyên tử nitrogen trong vòng, làm cho tính axit của các nhóm metyl tăng dần theo trình tự: 3-metylpiriđin < 2-metylpiriđin < 4-metylpiriđin. Nguyên nhân của hiện tượng này là ở chỗ các cacbanion sinh ra từ 4-metyl- và 2-metylpiriđin được ổn định hóa nhờ hiệu ứng hút electron của nguyên tử nitrogen:



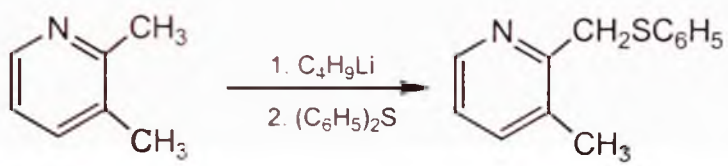
Nhờ vậy, 4-metyl- và 2-metylpiriđin tham gia nhiều phản ứng tương tự như 4-nitrotoluen. Thí dụ:



Nhờ tác dụng của một bazơ mạnh như $NaNH_2$, C_6H_5Li, ... 2-metyl- và 4-metylpiriđin có thể phản ứng với RX, RCOR', CO_2, ... tương tự như phản ứng của hợp chất cơ magie:

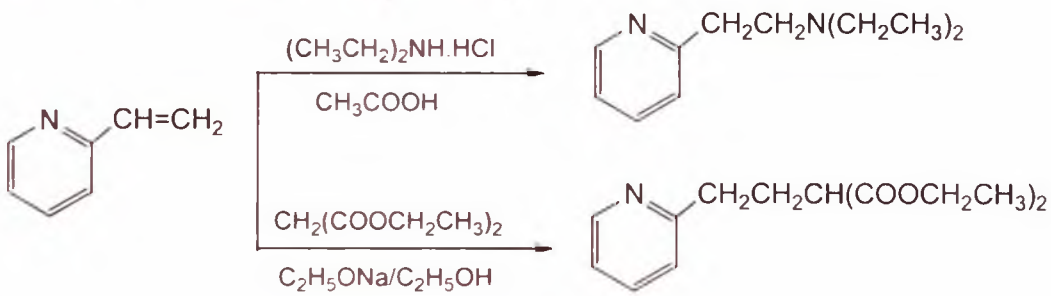


3-Metylpiriđin có khả năng phản ứng kém nhiều so với các đồng phân 2- và 4-. Vì vậy, có thể thực hiện phản ứng chọn lọc đối với 2,3-đimetylpiriđin:



4.2.2.2 Ankenylpiriđin

Nhóm ankenyl ở các vị trí 2 và 4 của piriđin cũng được hoạt hóa bởi nguyên tử nitrogen-piriđin, vì vậy chúng dễ dàng tác dụng với các tác nhân nucleophin. Thí dụ:

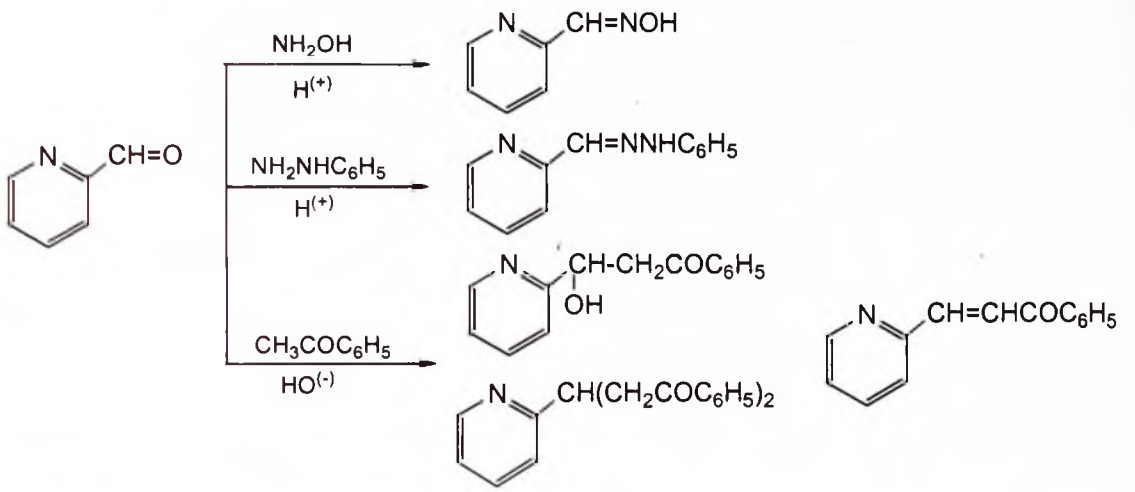


4.2.3 Phản ứng của piriđincacbanđehit, piridyl xeton và axit piriđincacboxylic

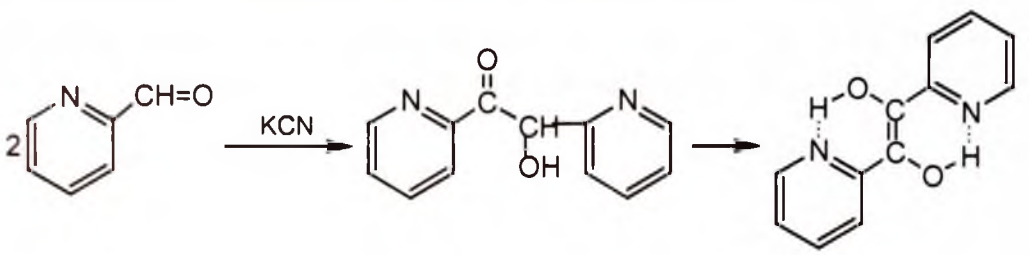
Các nhóm –CH=O, –COR và –COOH ở vòng piriđin đều chịu ảnh hưởng hút electron của nguyên tử nitrogen-piriđin, nhất là khi chúng ở vị trí 2 hoặc vị trí 4.

4.2.3.1 Piriđincacbanđehit và piridyl xeton

Các piriđincacbanđehit có tính chất hóa học tương tự benzanđehit song thường có khả năng phản ứng cao hơn, nhất là piriđin-2-cacbanđehit (hay picolinanđehit) và piriđin-4-cacbanđehit (hay isonicotinanđehit). Thí dụ:



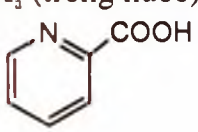
Đáng chú ý là piriđin-2-cacbanđehit dễ dàng tham gia phản ứng benzoin hóa vì sản phẩm cuối cùng được bền vững hóa bởi liên kết hiđrogen nội phân tử:



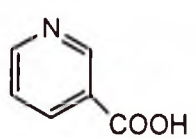
Các piriđyl xeton có tính chất hóa học tương tự các phenyl xeton.

4.2.3.2 Axit piriđincacboxylic

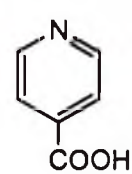
Ba axit piriđincacboxylic là đồng phân của nhau có tên hệ thống, tên thông thường và các pK_a (trong nước) như sau:



Axit piriđin-2-cacboxylic
Axit picolinic
pK_a 1,06 5,37

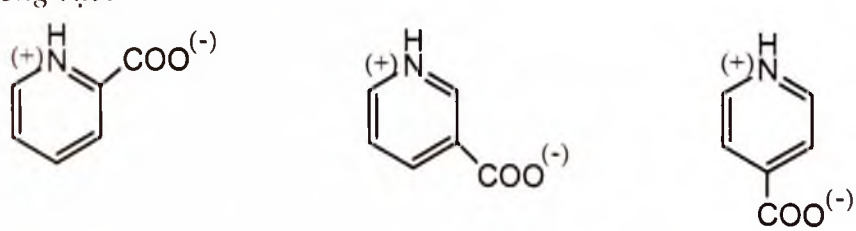


Axit piriđin-3-cacboxylic
Axit nicotinic
pK_a 2,07 4,73



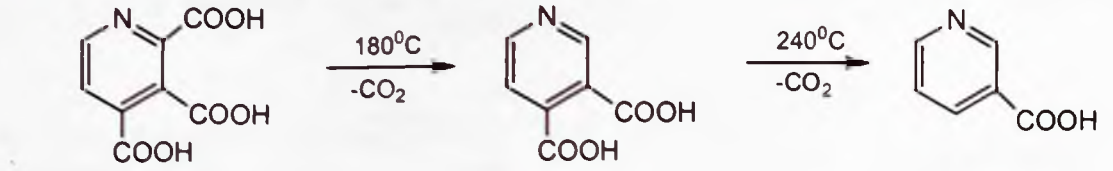
Axit piriđin-4-cacboxylic
Axit isonicotinic
pK_a 1,70 4,89

Trong ancol khan, chúng tồn tại chủ yếu ở dạng phân tử, song trong nước chúng lại có dạng *ion lưỡng cực*:



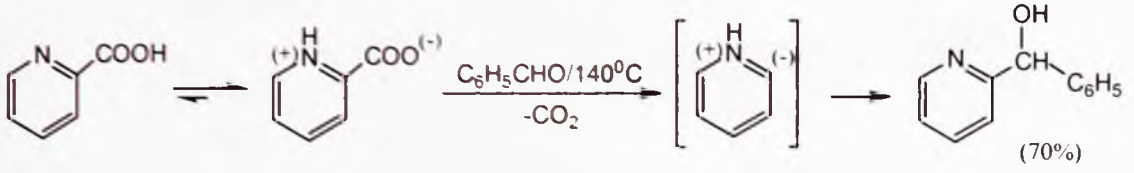
Cả ba axit trên đều tham gia các phản ứng bình thường của axit cacboxylic như tạo este với ancol, tạo clorua axit với thionyl clorua,... Đáng chú ý là phản ứng đecacboxyl hoá của cả ba axit đều xảy ra dễ dàng hơn axit benzoic với trình tự phụ thuộc vị trí của

nhóm cacboxyl 2- > 4- >> 3-. Vì vậy, có thể đecacboxyl hoá chọn lọc tuỳ theo điều kiện phản ứng:



Axit piriđin-2,3,4-tricacboxylic Axit piriđin-3,4-đicacboxylic Axit piriđin-3-cacboxylic

Phản ứng đecacboxyl hoá diễn ra với dạng ion lưỡng cực của axit và đi qua một ylit nitrogen. Có thể nhận ra ylit này nhờ phản ứng với anđehit sinh ra ancol. Thí dụ:

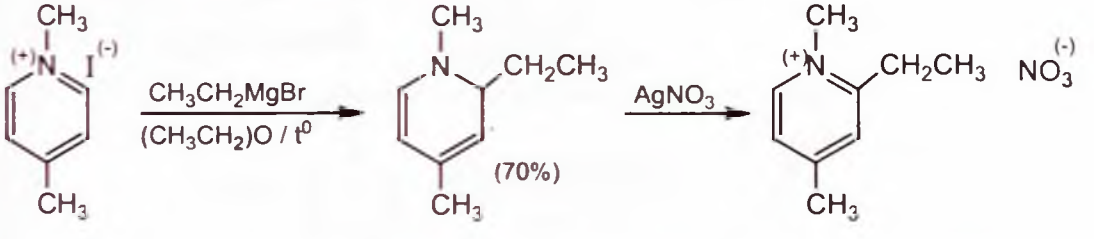


4.2.4 Phản ứng của muối piriđini bậc bốn

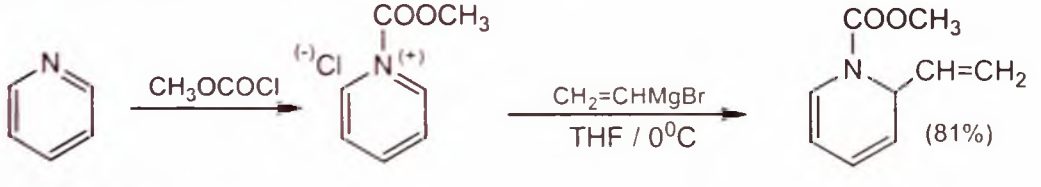
So với piriđin thì các muối *N*-ankyl- và *N*-arylpiriđini có khả năng phản ứng cao hơn nhiều đối với các tác nhân nucleophin, đặc biệt là các vị trí 2 và 4. Các phản ứng đó đôi khi còn được nối tiếp bằng sự mở vòng.

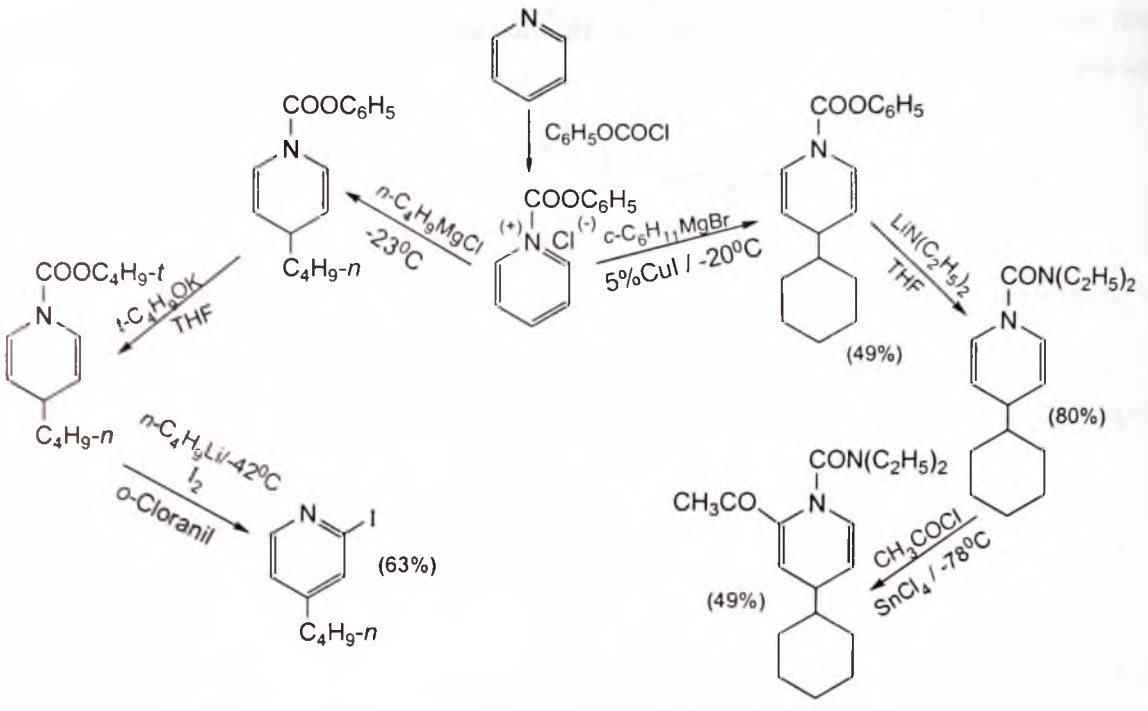
4.2.4.1 Phản ứng với hợp chất cơ kim

Hợp chất cơ kim dễ dàng cộng vào *N*-ankyl- và *N*-arylpiriđini; sản phẩm sinh ra là dẫn xuất thế ở vị trí 2 của 1,2-đihiđropiriđin có thể được giữ lại và khảo sát bằng các phương pháp phổ, song chúng thường được oxi hóa một cách dễ dàng thành dẫn xuất thế ở vị trí 2 của muối piriđini bậc bốn. Thí dụ:



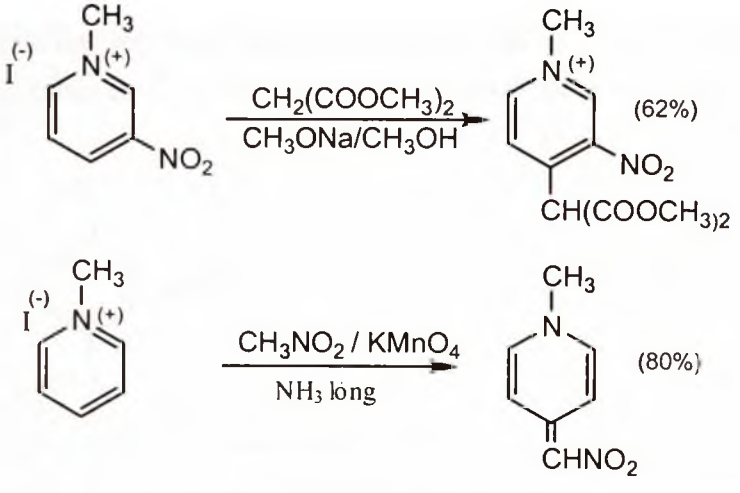
Các muối *N*-axyl- và *N*-aroylpiriđini có tầm quan trọng đặc biệt trong tổng hợp hữu cơ vì chúng rất dễ tác dụng với tác nhân nucleophin, từ đó chuyển hóa thành các dẫn xuất thế ở vị trí 4 của piriđin hoặc của đihiđropiriđin. Thí dụ:



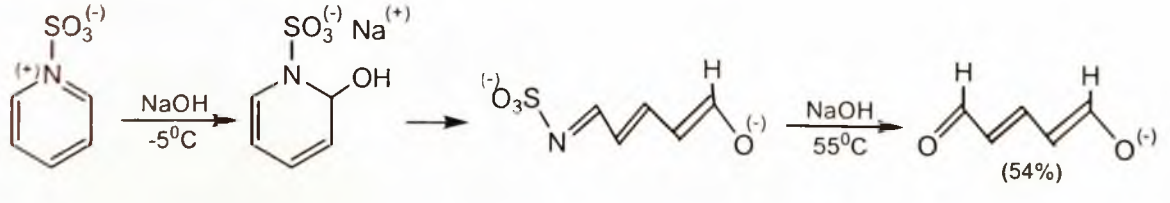


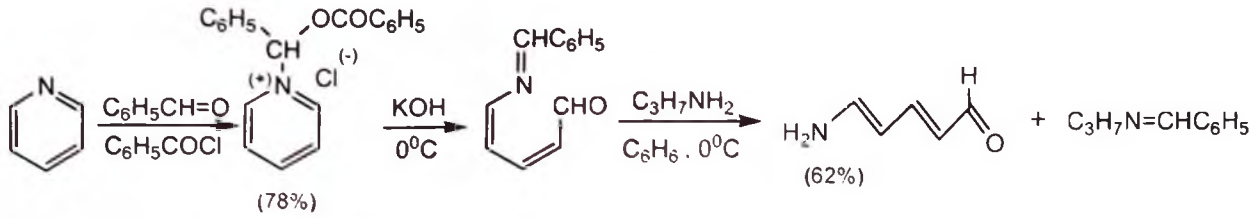
4.2.4.2 Phản ứng cộng tác nhân nucleophin khác và phản ứng cộng nucleophin kèm theo sự mở vòng

Các muối *N*-ankylpiriđini tham gia phản ứng cộng nucleophin với nhiều tác nhân nucleophin theo hướng cộng ưu tiên vào vị trí 4, vì sản phẩm sinh ra bền hơn về nhiệt động học. Thí dụ:



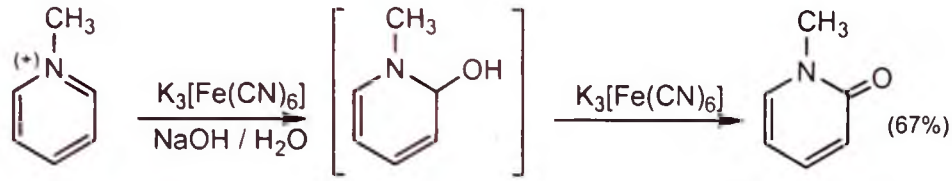
Nếu nguyên tử nitrogen của ion piriđini nối với nhóm hút electron như CN, $SO_3^{(-)}$ hoặc 2,4-đinitrophenyl, phản ứng cộng nucleophin có thể dẫn tới sự mở vòng sau khi tác nhân nucleophin tấn công vị trí 2. Thí dụ:



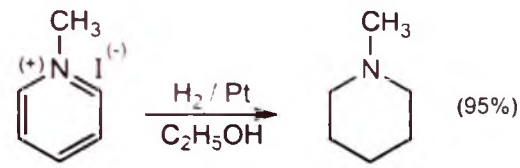


4.2.4.3 Các phản ứng oxi hóa và khử

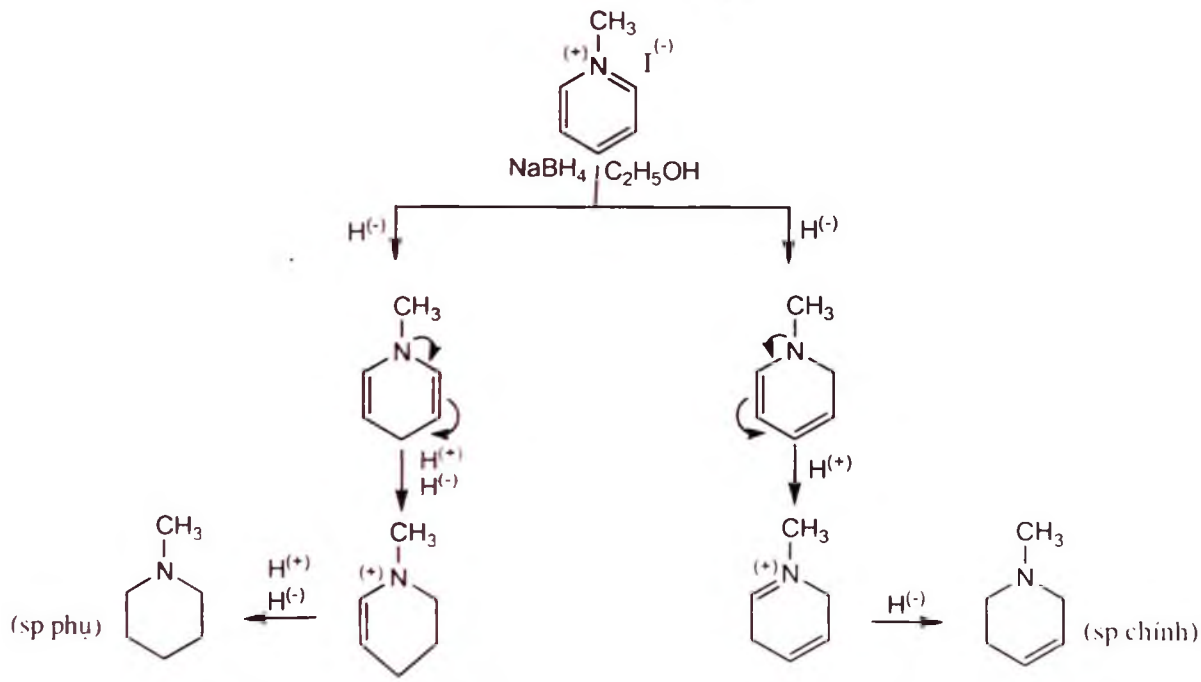
Muối piriđini có thể được chuyển hóa thành piriđon nhờ dung dịch ferixianua trong kiềm. Phản ứng được bắt đầu bằng cộng nucleophin $OH^{(-)}$ sau đó oxi hóa bằng $K_3[Fe(CN)_6]$:



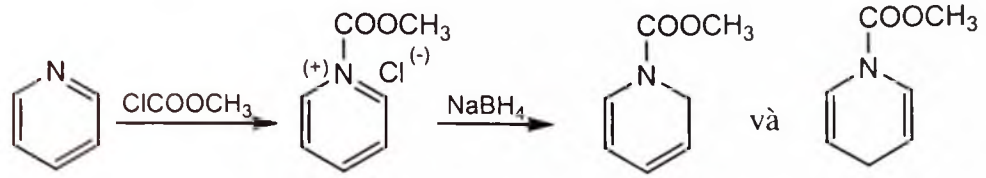
Phản ứng khử muối piriđini bằng hiđrogen trên chất xúc tác kim loại cho piperiđin với hiệu suất cao:



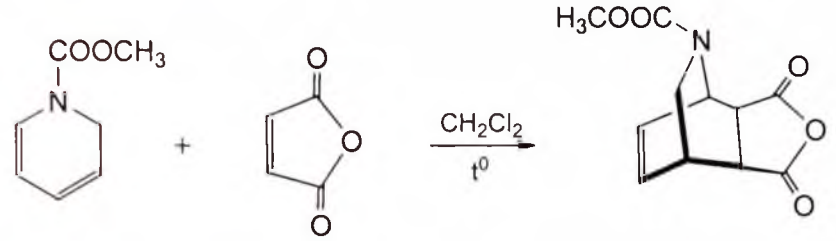
Natri bohiđrua trong dung môi cho proton khử muối *N*-ankylpiriđini cho sản phẩm chính là *N*-ankyl-1,2,5,6-tetrahiđropiriđin và một lượng nhỏ *N*-ankylpiperiđin:



Muối *N*-axyl- và nhất là *N*-ankoxicacbonylpiriđini có thể bị khử bởi $NaBH_4$, tạo ra dẫn xuất 1,2-đihiđropiriđin (chiếm khoảng 60%) và 1,4-đihiđropiriđin (khoảng 40%):

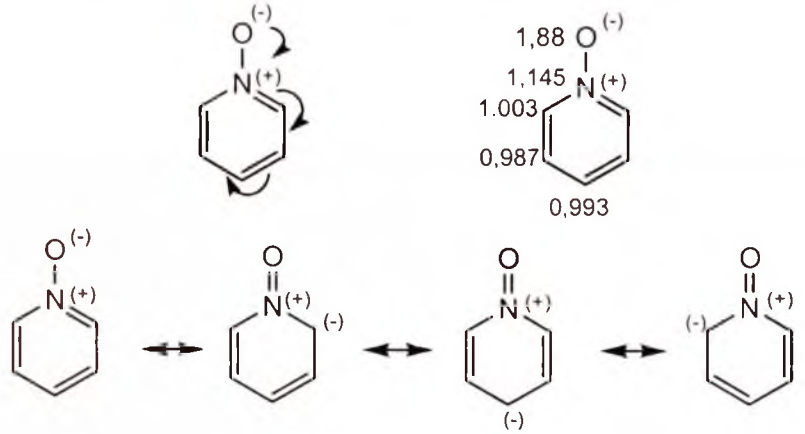


Dẫn xuất 1,2-đihiđropiriđin thu được tác dụng với đienophin như anhiđrit maleic theo phản ứng *Diels-Alder*:



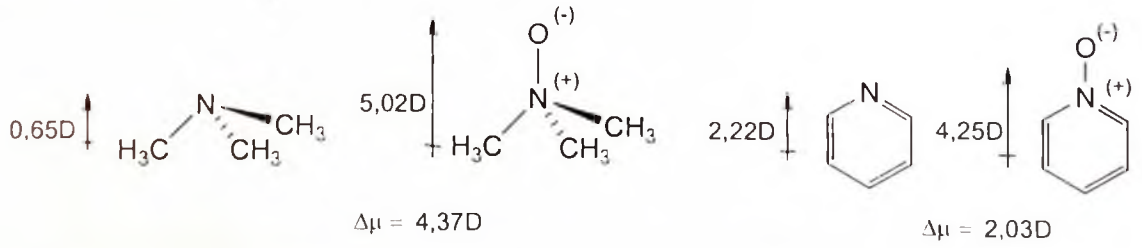
4.2.5 Phản ứng của piriđin N-oxit

Các phản ứng của piriđin *N*-oxit có đặc điểm rất lí thú ở chỗ là khác với piriđin và muối piridini, các oxit này dễ tham gia phản ứng electrophin ở các vị trí 2 và 4. Điều này được giải thích bằng sự chuyển dịch electron từ nguyên tử oxigen vào vòng piriđin, biểu thị ở sự phân bố mật độ electron (theo thuyết chuyển dịch electron và kết quả tính toán) và sự phân bố điện tích âm trên các cấu tạo tới hạn (theo thuyết cộng hưởng):



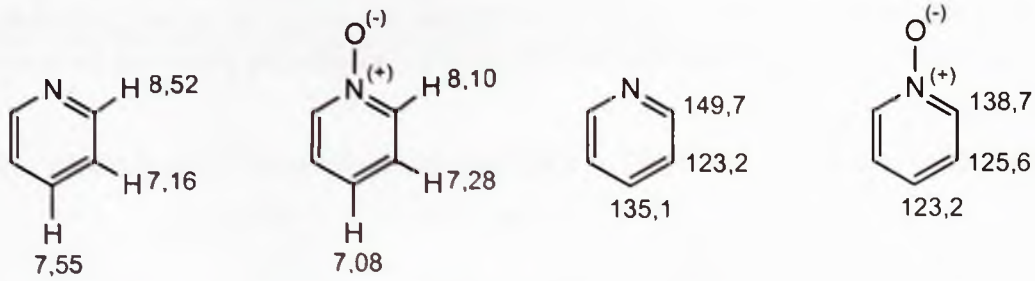
Ta nhận thấy mật độ electron tập trung ở các vị trí 2 và 4 luôn luôn cao hơn ở vị trí 3 do sự chuyển dịch electron từ nguyên tử oxigen vào vòng. Sự chuyển dịch này được xác nhận bằng thực nghiệm về giá trị momen lưỡng cực và về độ chuyển dịch hóa học trên phổ NMR.

- Về momen lưỡng cực μ (D):



Giá trị Δμ nhỏ ở dãy piriđin so với ở dãy trimetylamin chứng tỏ có sự chuyển dịch mật độ electron từ nguyên tử oxigen vào vòng.

- Về độ chuyển dịch hoá học δ (ppm):

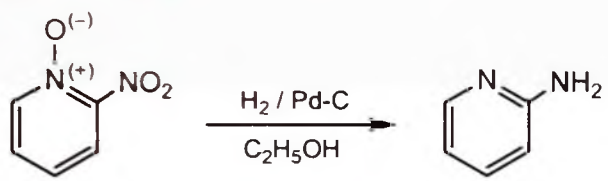


Rõ ràng rằng các giá trị δ (ppm) ở các vị trí 2 và 4 của piriđin *N*-oxit đều kém các giá trị tương ứng ở piriđin.

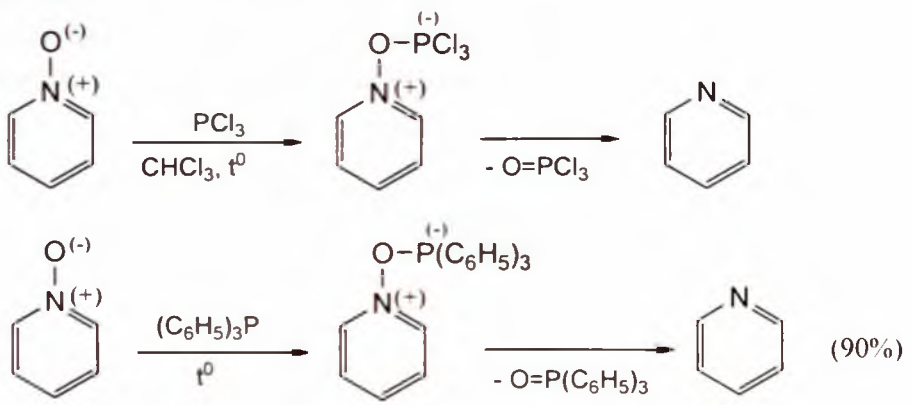
4.2.5.1 Phản ứng đeoxigen hóa

Phản ứng đeoxigen hóa hay là khử piriđin *N*-oxit để tái tạo piriđin ban đầu có thể được thực hiện bằng nhiều tác nhân khử khác nhau, song cần được chọn lựa sao cho không ảnh hưởng đến nhóm thế sẵn có trong phân tử.

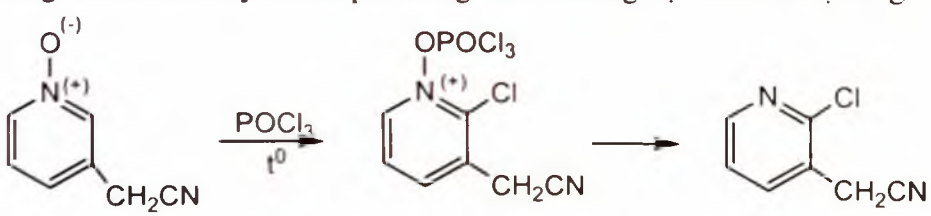
Trước hết có thể dùng các chất khử là hiđrogen trên Ni Raney hoặc Pd/C, sắt trong axit axetic, sắt(II) oxalat, $NaBH_4$ và $AlCl_3$,...; những chất này có thể đồng thời khử một nhóm thế nào đó trong phân tử. Thí dụ:



Các chất khử thường dùng là các hợp chất của phospho hóa trị ba, đặc biệt là $PHal_3$, $P(C_6H_5)_3$, ... Thí dụ:



Nếu dùng các hợp chất của phospho hóa trị năm, như PCl_5, $POCl_3$, ... để khử thì bên cạnh phản ứng đeoxigen hóa còn xảy ra các phản ứng khác, chẳng hạn clo hóa dị vòng. Thí dụ:



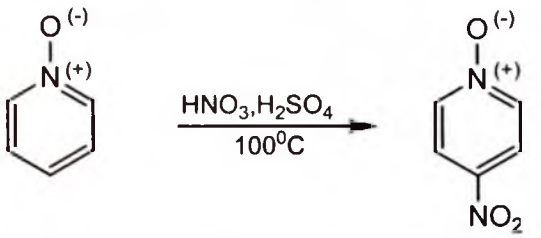
Trong số các chất khử chứa lưu huỳnh, phải kể đến SO_2, Ar_2S, $S{=}C(NH_2)_2$, $(CH_3)_2SO_2$, ...

4.2.5.2 Phản ứng thế electrophin

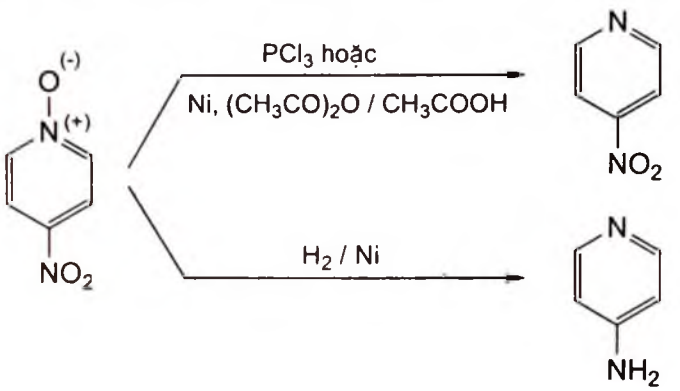
Về lí thuyết, các tác nhân electrophin ưu tiên tấn công các vị trí 2 và nhất là 4; tuy nhiên nếu nguyên tử oxigen bị proton hoá thì hướng chủ yếu của phản ứng lại là vị trí 3.

a) *Nitro hóa*

Phản ứng nitro hóa có mặt H_2SO_4 ở 100°C tạo thành dẫn xuất 4-nitro đạt hiệu suất cao:

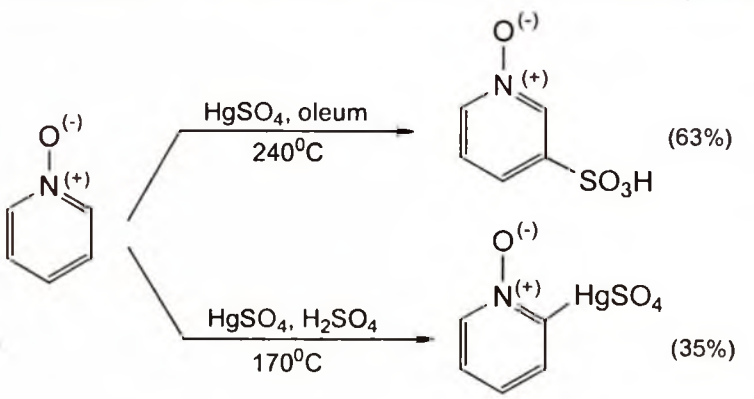


4-Nitropiriđin *N*-oxit sinh ra có thể bị khử thành 4-nitropiriđin hoặc thành 4-amino-piriđin tùy theo chất khử. Thí dụ:

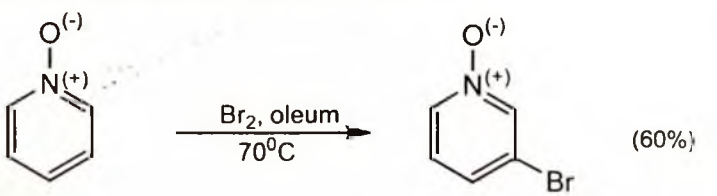


b) *Sunfo hóa và brom hóa*

Phản ứng sunfo hóa trong oleum, có mặt $HgSO_4$ ở 240°C cho *N*-oxit của axit piriđin-3-sunfonic (cùng với những lượng nhỏ đồng phân 2- và 4-sunfonic). Tuy vậy, nếu thực hiện phản ứng với $HgSO_4$ trong H_2SO_4 ở 170°C lại xảy ra phản ứng thủy ngân hóa ở vị trí 2:

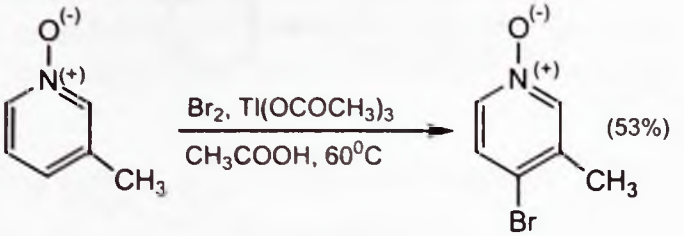


Phản ứng brom hóa có mặt oleum xảy ra ở vị trí 3:



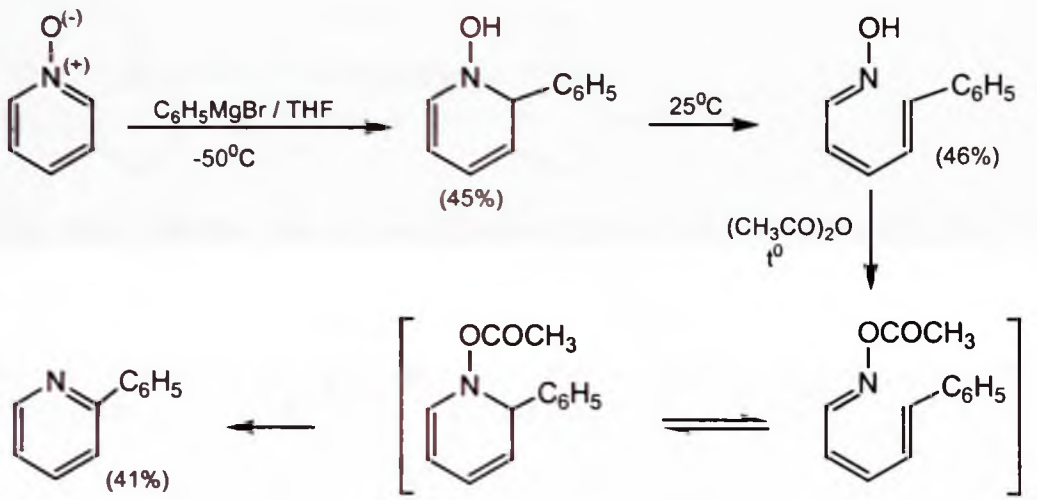
Trong điều kiện tương tự, 2-đimetylaminopiriđin *N*-oxit cho dẫn xuất 5-bromo.

Nếu brom hóa trong axit axetic có mặt tali axetat phản ứng xảy ra ở vị trí 4. Thí dụ:

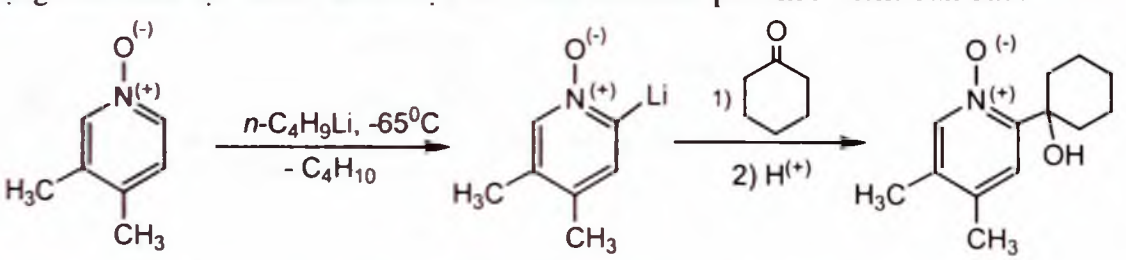


4.2.5.3 Phản ứng nucleophin với hợp chất cơ kim

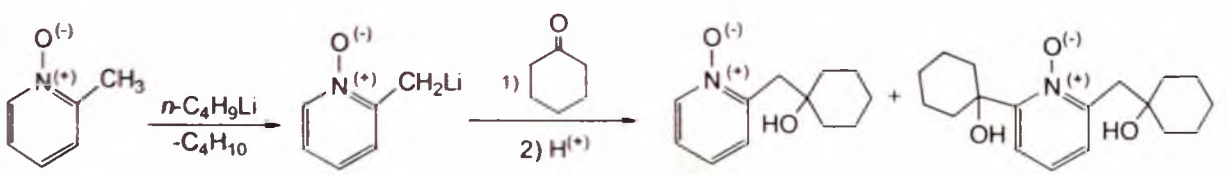
a) Piriđin *N*-oxit tác dụng với ***phenylmagie bromua*** sinh ra sản phẩm cộng *N*-hiđroxi-2-phenyl-1,2-đihiđropiriđin; ở nhiệt độ phòng nó mở vòng tạo thành một oxim không no. Đun nóng với anhiđrit axetic, oxim này tự đóng vòng theo kiểu electroxiclic tạo lại vòng piriđin:



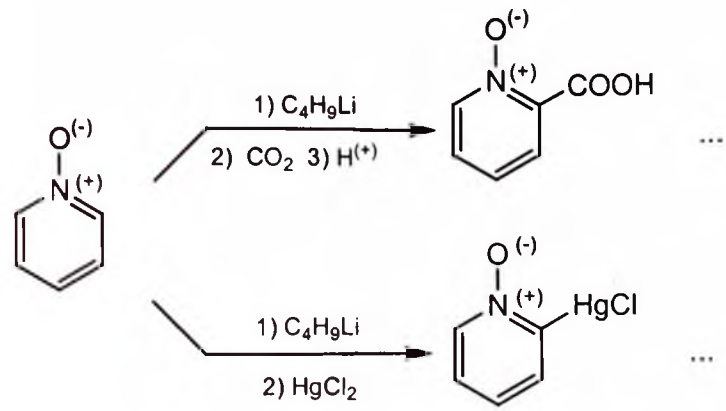
b) 3,4-Đimetylpiriđin *N*-oxit tác dụng với ***n-butyllithi*** ở vị trí 2 hoặc 5; sản phẩm sinh ra tác dụng với xeton tạo thành ancol bậc ba – dẫn xuất của piriđin *N*-oxit ban đầu:



Nếu vị trí 2 đã sẵn có nhóm metyl, chính nhóm này bị lithio hóa; hợp chất cơ lithi sinh ra cũng tác dụng với xeton sinh ra ancol bậc ba:

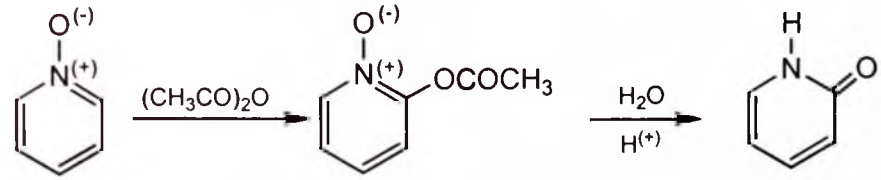


Dẫn xuất lithi ở vị trí 2 của piriđin *N*-oxit còn tham gia các phản ứng khác nữa của hợp chất cơ lithi. Thí dụ:

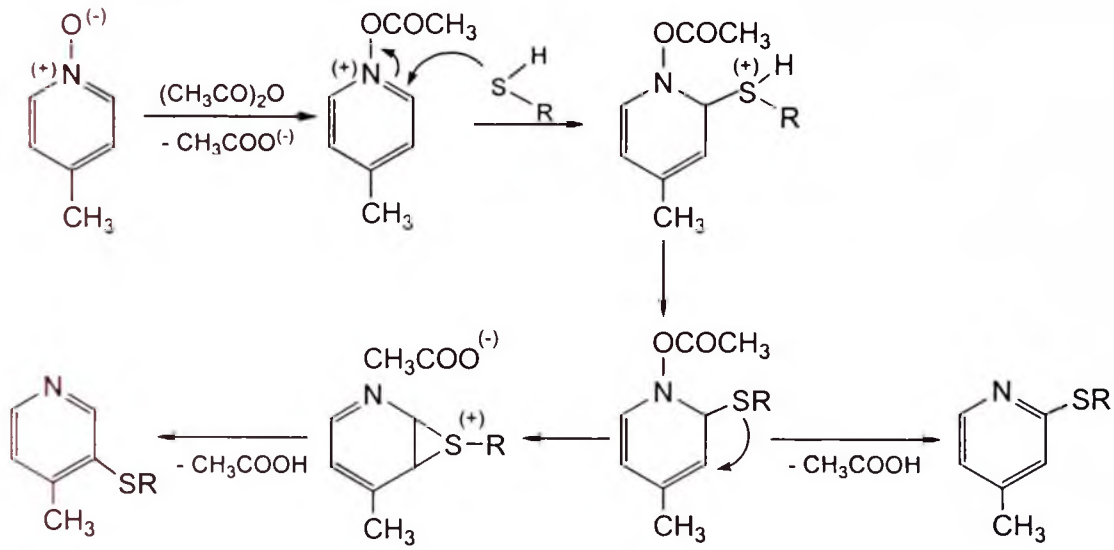


4.2.5.4 Các phản ứng với sự tham gia của anhiđrit axetic

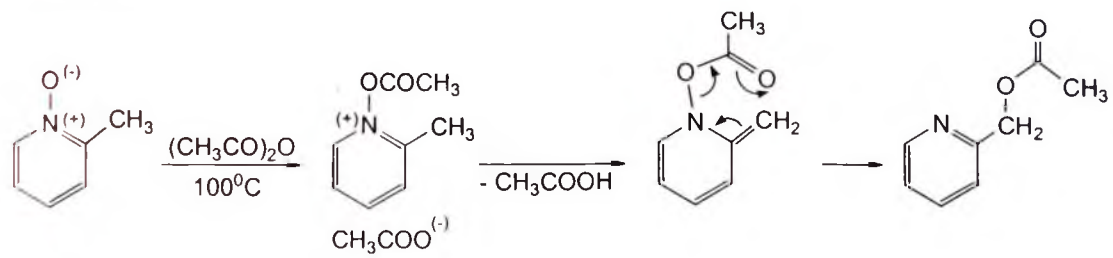
Piriđin *N*-oxit phản ứng với anhiđrit axetic sinh ra dẫn xuất 2-axetoxi, dẫn xuất này bị thủy phân trong axit sinh ra 2-piriđon:



Tác dụng của ankanthiol lên 4-metylpiriđin *N*-oxit, có mặt anhiđrit axetic sinh ra dẫn xuất ankylsunfanyl ở vị trí α và cả ở vị trí β nữa:



2-Metylpiriđin *N*-oxit tác dụng với anhiđrit axetic sinh ra 2-(axetoximetyl)piriđin theo cơ chế sau:

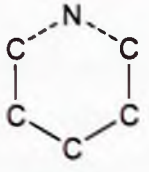


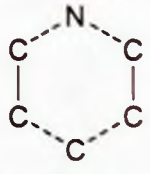
4.3 TỔNG HỢP VÒNG PIRIĐIN

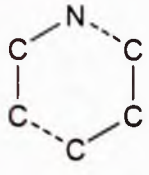
Ngoài nguồn thiên nhiên là nhựa than đá, hiện nay có khá nhiều phương pháp tổng hợp vòng piriđin mà ta có thể quy về hai nhóm chính dựa theo đặc điểm cấu tạo của chất đầu. Đó là tổng hợp đóng vòng từ các hợp chất mạch hở và tổng hợp từ nguyên liệu là các dị vòng khác.

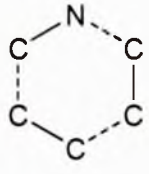
4.3.1 Tổng hợp vòng piriđin từ các hợp chất mạch hở

Để tạo nên vòng piriđin từ các hợp chất mạch hở, có một số kiểu hình thành liên kết giữa hai vị trí kề nhau, tùy thuộc vào nguyên liệu đầu:


Kiểu I

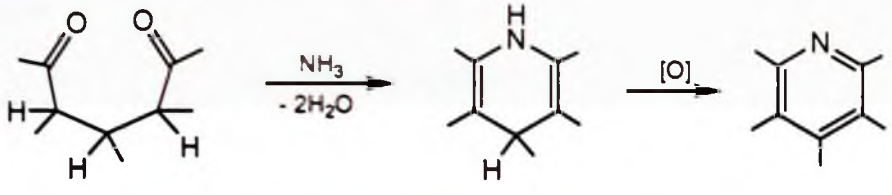

Kiểu II


Kiểu III

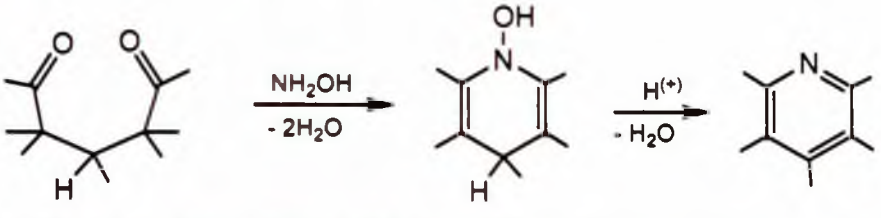

Kiểu IV

4.3.1.1 Đi từ hợp chất 1,5-đicacbonyl và amoniac

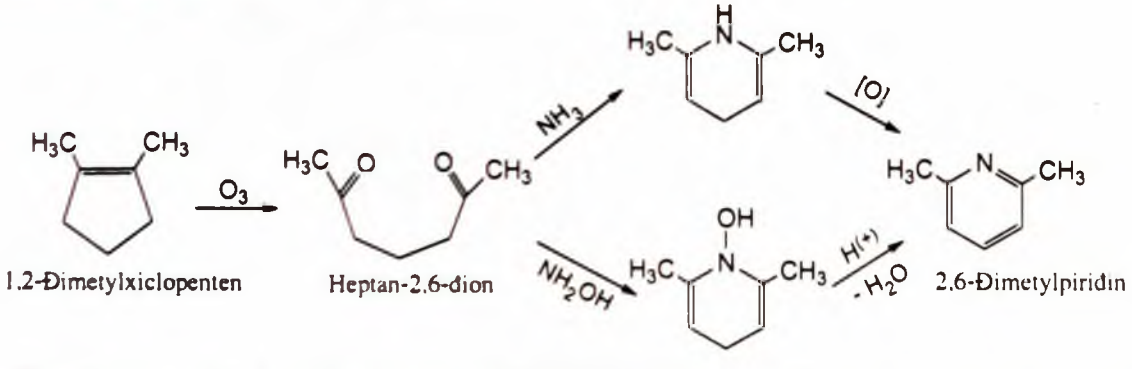
Phản ứng đóng vòng này xảy ra theo kiểu I như sau:



Có thể thay NH_3 bằng NH_2OH, bấy giờ không cần oxi hóa mà chỉ tách nước từ sản phẩm trung gian:

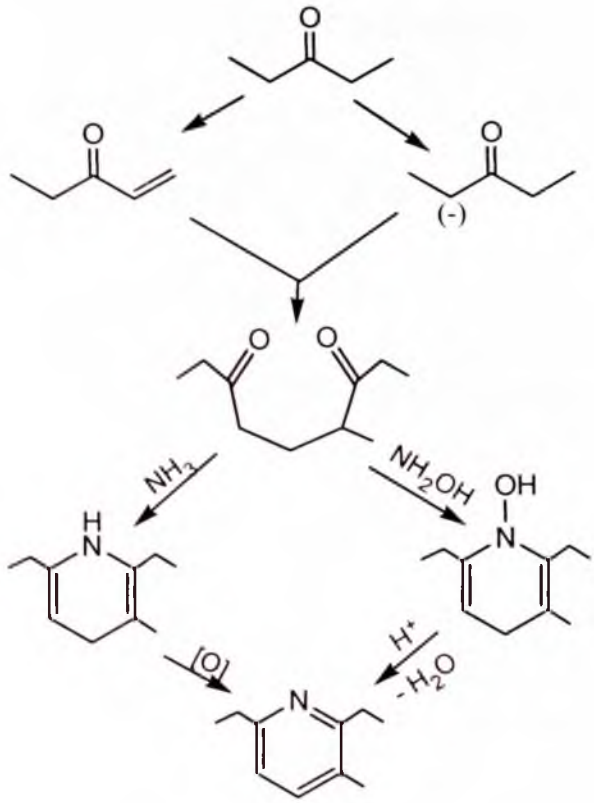


Hợp chất 1,5-đicacbonyl ban đầu có thể được điều chế bằng cách ozon phân dẫn xuất của xiclopenten. Thí dụ:



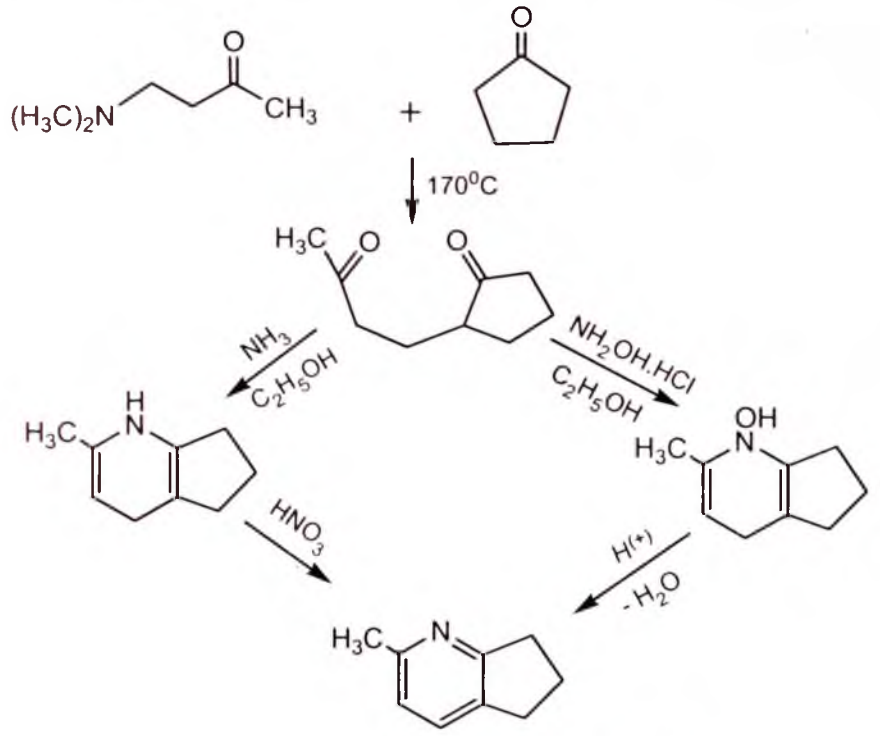
1,2-Đimetylxiclopenten — Heptan-2,6-đion — 2,6-Đimetylpiriđin

Nguồn hợp chất 1,5-đicacbonyl thứ hai là đi từ pentan-3-on đem chuyển hóa thành xeton không no rồi thực hiện phản ứng cộng *Michael* sau đó đóng vòng kiểu I như bình thường:

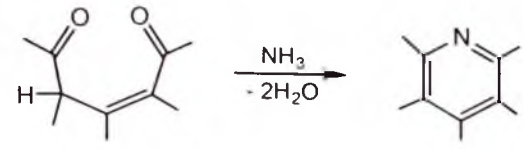


2,6-Đietyl-3-metylpiriđin

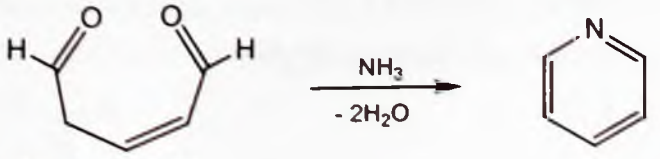
Cũng có thể tạo nguồn 1,5-đixeton từ một aminoxeton và một xeton khác. Thí dụ:



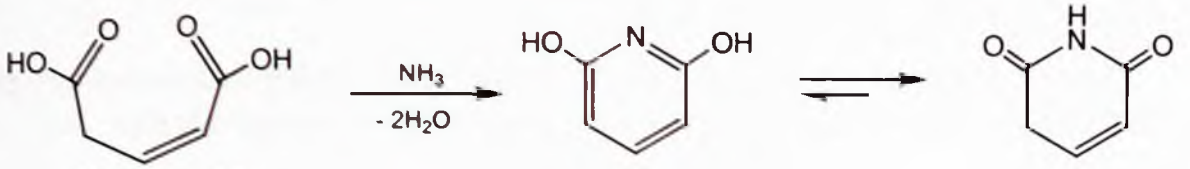
Nếu xuất phát từ hợp chất 1,5-đicacbonyl không no, chỉ cần cho tác dụng với amoniac có thể tạo ra piriđin mà không cần đến sự oxi hóa bổ sung:



Thí dụ:



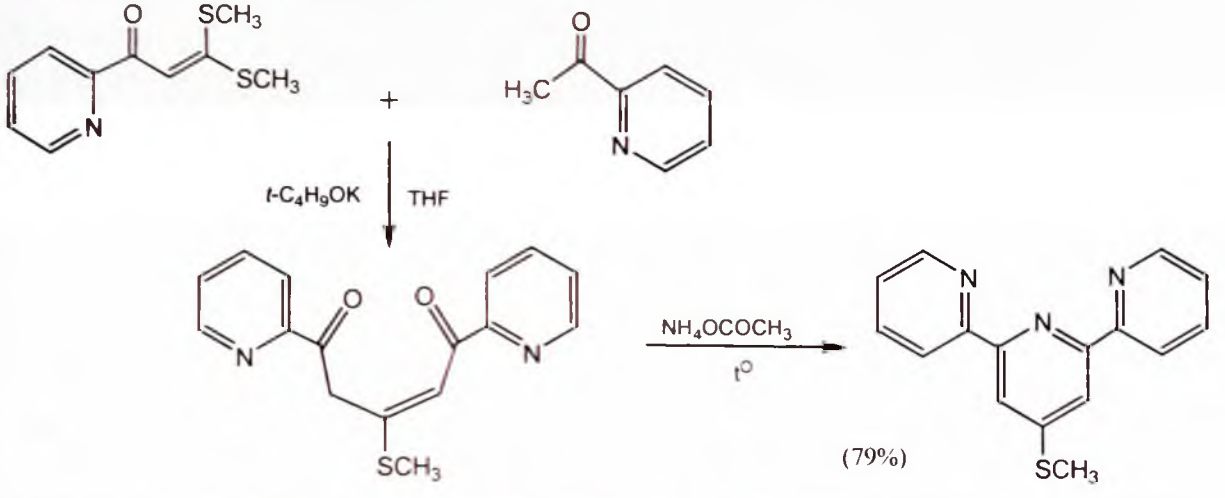
Glutaconanđehit



Axit glutaconic

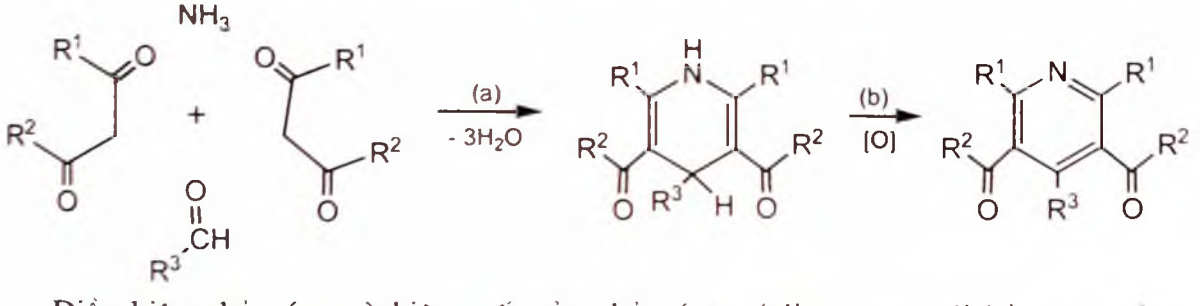
Trong trường hợp phản ứng của glutaconanđehit, nếu thay NH_3 bằng RNH_2 ta được ion ankylpiriđini, còn nếu thay bằng NH_2OH ta được piriđin *N*-oxit.

Lí thú là cũng bằng cách đóng vòng kiểu I đối với hợp chất 1,5-đicacbonyl không no người ta tổng hợp được 2,5-bis(2-piriđyl)-4-(metylsunfanyl)piriđin (có khả năng tạo phức selat):



4.3.1.2 Đi từ hợp chất 1,3-đicacbonyl, anđehit và amoniac. Tổng hợp *Hantzsch*

Đây là phản ứng đóng vòng theo kiểu II. Sản phẩm trung gian là dẫn xuất đối xứng của 1,4-đihiđropiriđin được oxi hóa thành dẫn xuất đối xứng của piriđin:



Điều kiện phản ứng và hiệu suất của phản ứng có liên quan với bản chất của các nhóm R^1, R^2 và R^3. Thí dụ:

- $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$

(a) pH 8,5, nhiệt độ phòng, 4 ngày, hiệu suất 51%.

(b) $NaNO_2$, CH_3COOH, nhiệt độ phòng, hiệu suất 83%.

• $R^1 = CH_3$, $R^2 = OCH_3$, $R^3 = CH_2C_6H_5$

(a) CH_3COOH đun nóng, không dừng ở sản phẩm trung gian.

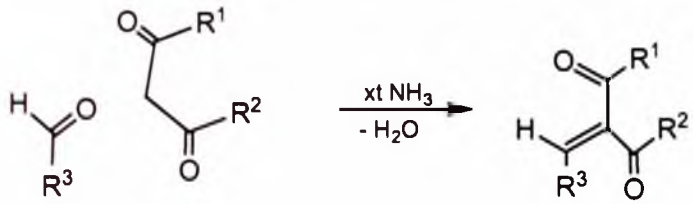
(b) HNO_3 ở 60°C, hiệu suất chung 71%.

• $R^1 = CH_3$, $R^2 = OCH_2CH_3$, $R^3 = H$

(a) $(C_2H_5)_2NH$, hiệu suất 84 – 89%.

(b) HNO_3, H_2SO_4, hiệu suất 58 – 65%.

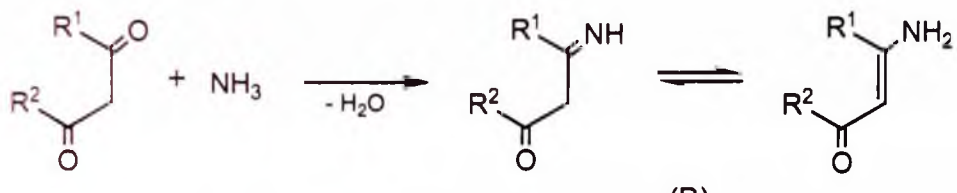
Về cơ chế phản ứng, người ta cho rằng thoạt tiên là ngưng tụ *Knoevenagel* giữa anđehit R^3CHO và hợp chất 1,3-đicacbonyl $R^1COCH_2COR^2$ có amoniac xúc tác:



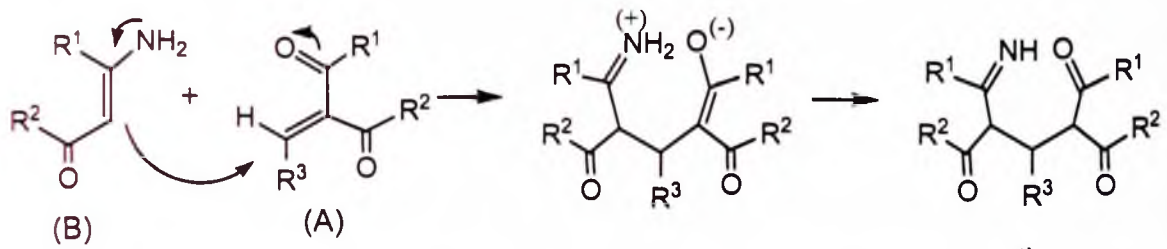
(A)

Sau đó, phản ứng diễn ra theo một hoặc cả hai cơ chế sau đây:

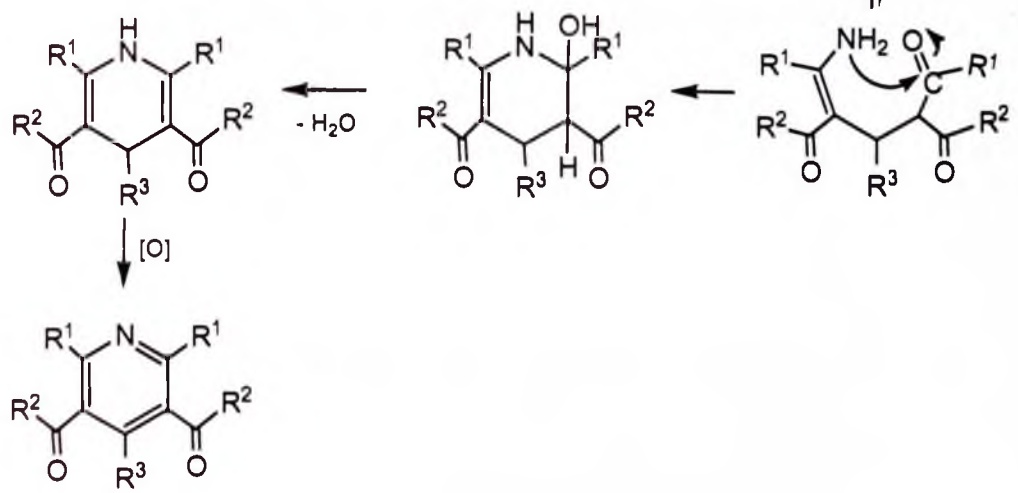
• *Cơ chế thứ nhất:*



(B)

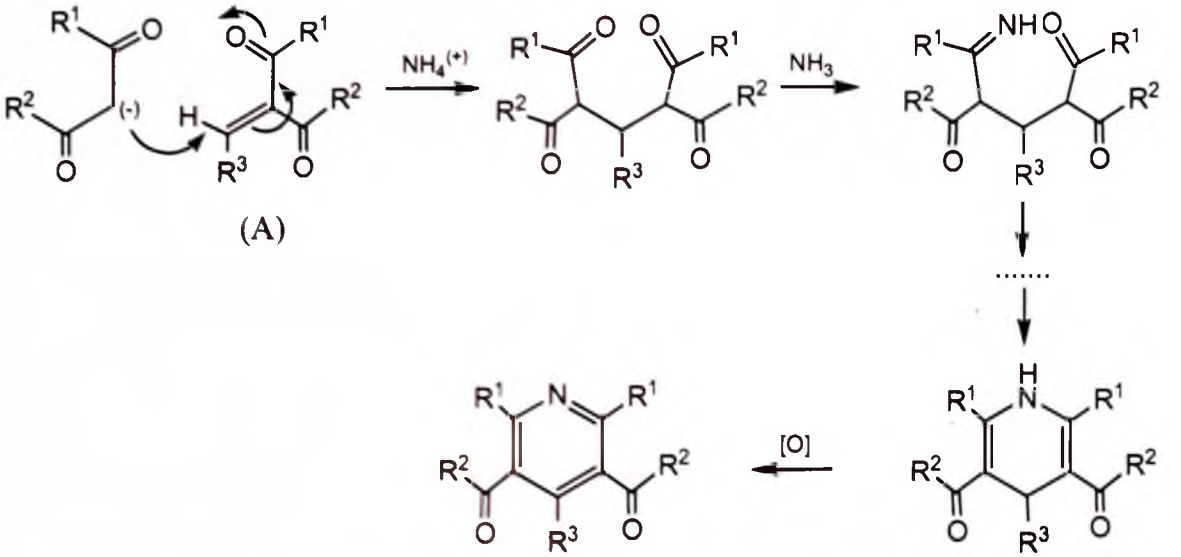


(B) (A)



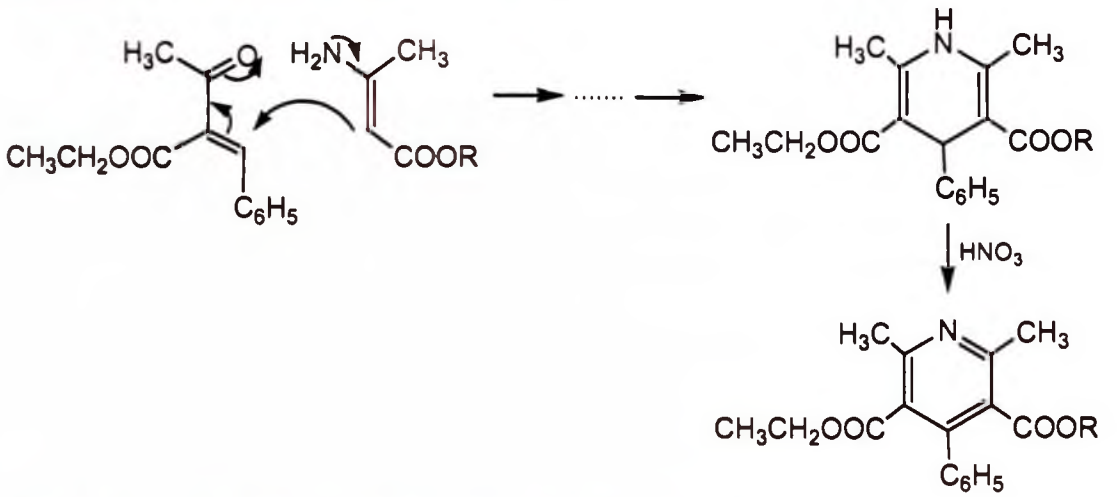
• *Cơ chế thứ hai:*

Nhờ có amoniac hợp chất 1,3-đicacbonyl sinh ra cacbanion liên hợp; cacbanion này tác dụng với (A) theo sơ đồ sau:

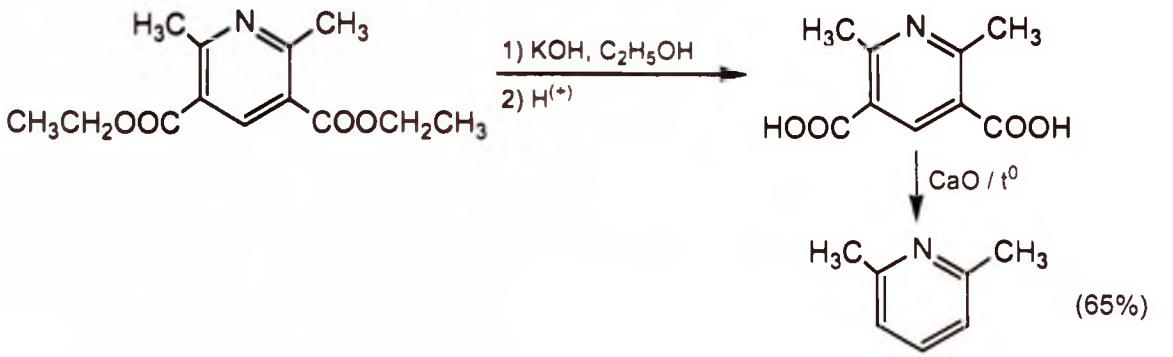


(A)

Muốn thu được các dẫn xuất không đối xứng của piriđin theo phương pháp trên, người ta cần cho anđehit $R^3CH=O$ ngưng tụ với hợp chất 1,3-đicacbonyl thứ nhất và phân lập lấy sản phẩm đem cho tác dụng với hợp chất 1,3-đicacbonyl thứ hai có mặt amoniac hoặc với một hợp chất enamin cacbonyl. Thí dụ:

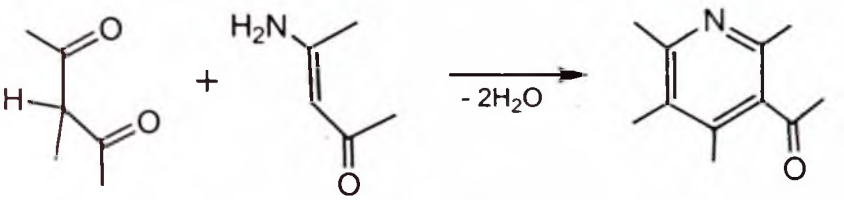


Chú ý rằng nếu sản phẩm sinh ra có chứa các nhóm chức este như trên, người ta có thể thủy phân este rồi đecacboxyl hóa axit sinh ra. Thí dụ:

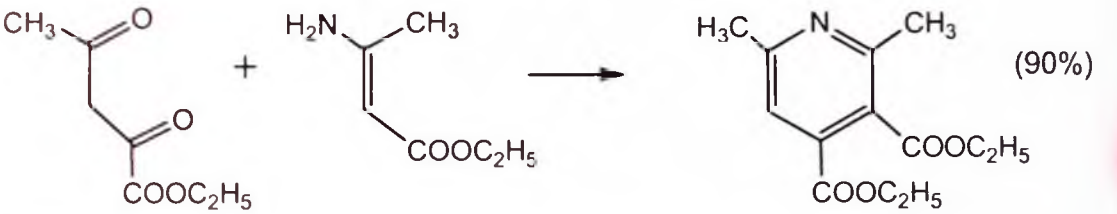


4.3.1.3 Đi từ hợp chất 1,3-đicacbonyl và hợp chất 3-aminocacbonyl không no hoặc hợp chất 3-aminonitrin không no

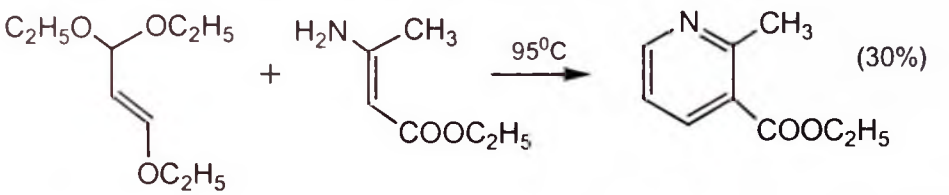
Phản ứng đóng vòng này xảy ra theo kiểu III, tạo thành dẫn xuất không đối xứng của piriđin:



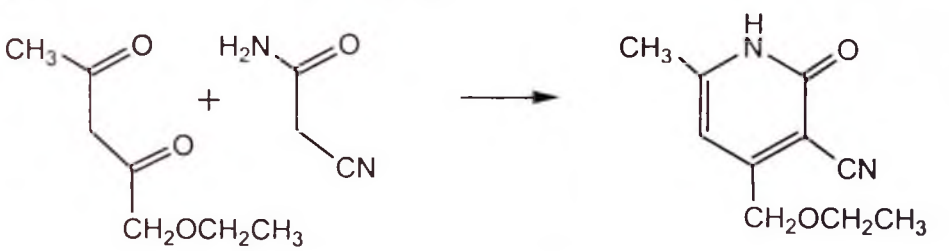
Hợp chất 3-aminocacbonyl không no có thể là 3-aminoenon hoặc 3-aminoacrylat, còn hợp chất 1,3-đicacbonyl thường dùng là 1,3-đixeton và 1,3-xetoeste. Thí dụ:



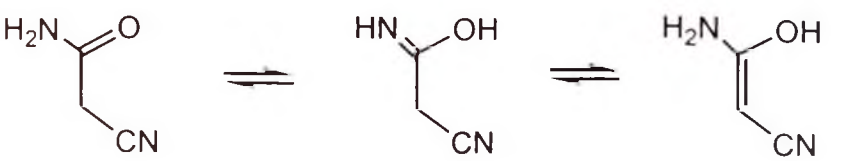
Hợp chất 1,3-đicacbonyl đơn giản nhất là anđehit malonic lại rất không bền, song có thể thay bằng dạng đietyl axetal-enol etyl ete của nó. Thí dụ:



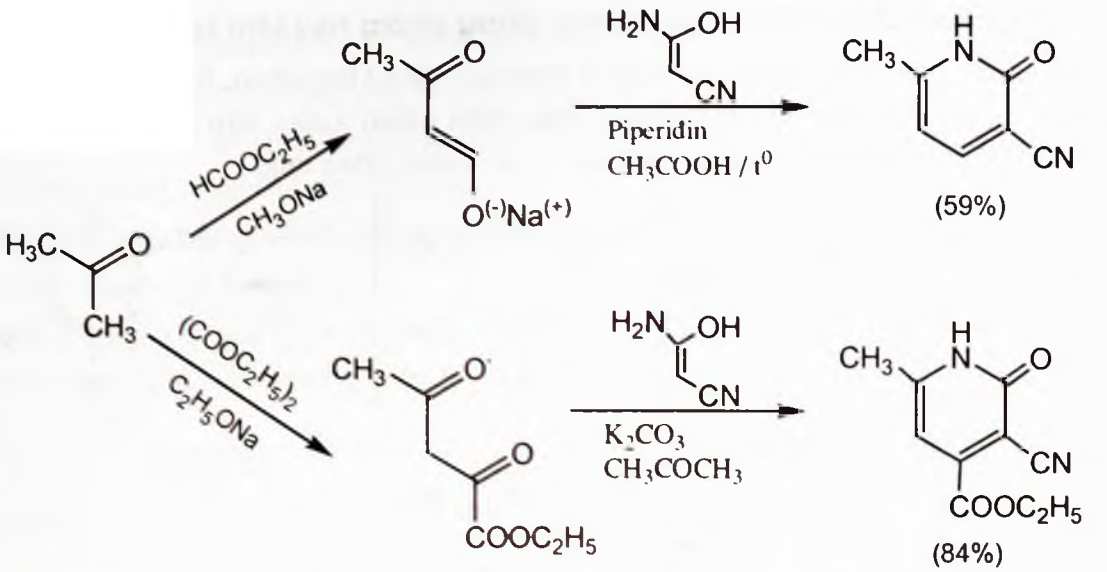
Khi dùng xianoaxetamit thay cho hợp chất 3-aminocacbonyl không no trong các phản ứng trên, ta thu được dẫn xuất của 3-xiano-2-piriđon. Đó là tổng hợp *Guareschi* hay còn gọi là tổng hợp *Guareschi – Thorpe*. Thí dụ:



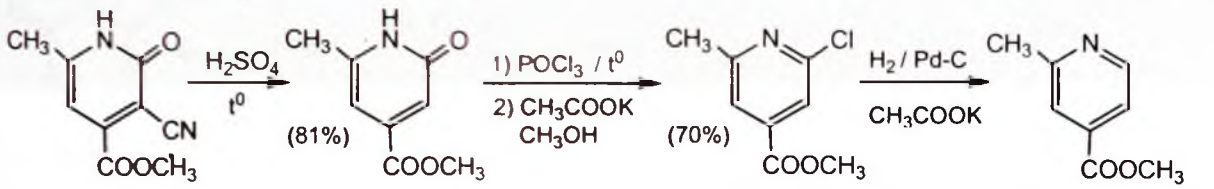
Trong tổng hợp *Guareschi*, xianoaxetamit tham gia phản ứng ở dạng tautome có cấu trúc gần giống 3-aminoenon:



Còn một số hợp chất 1,3-đicacbonyl có thể được tổng hợp từ axeton nhờ phản ứng với este có mặt ancolat. Thí dụ:

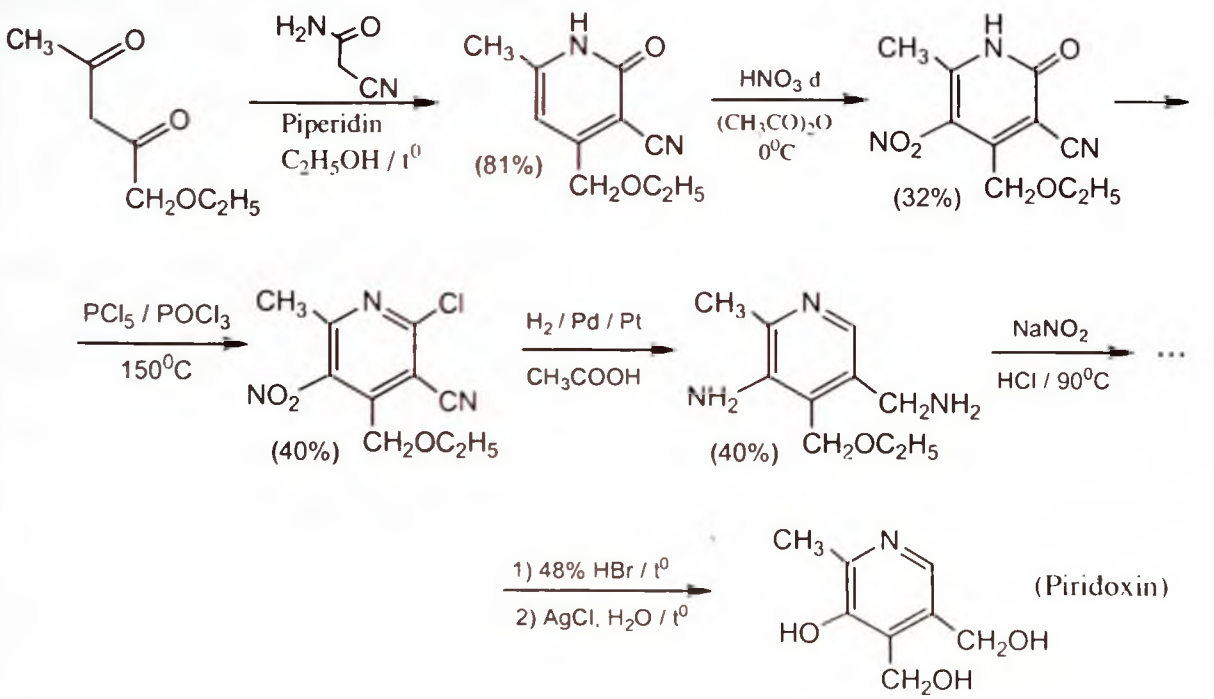


Dẫn xuất của 3-xiano-2-piriđon tổng hợp được theo phương pháp *Guareschi* có thể được chuyển hóa thành các dẫn xuất của piriđin. Thí dụ 4-metoxicacbonyl-6-metyl-3-xiano-2-piriđon tổng hợp từ $CH_3COCH_2COCOOCH_3$ và H_2N-$COCH_2CN$ được chuyển hóa thành 4-metoxicacbonyl-2-metylpiriđin theo sơ đồ sau:



(Hiệu suất cao)

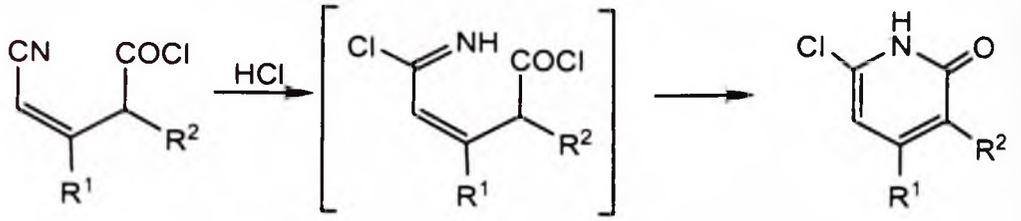
Chính nhờ tổng hợp *Guareschi* và các chuyển hóa tiếp theo người ta đã tổng hợp piriđoxin hay là vitamin B6:



4.3.1.4 Đi từ hợp chất chứa nhóm xiano, dùng nhóm này làm nguồn dị nguyên tử

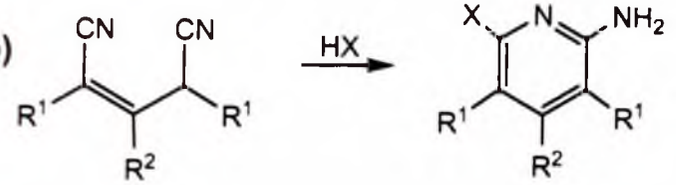
Các phản ứng đóng vòng này xảy ra theo các kiểu khác nhau, từ các nguồn chất đầu khác nhau, song đều phải có một thành phần chứa nhóm xiano làm nguồn dị tử nitrogen cho dị vòng là piriđin hoặc piriđon. Sau đây là sơ đồ các phản ứng:

a)



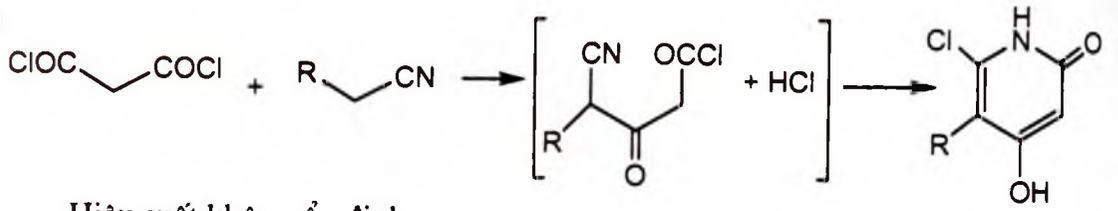
Hiệu suất trung bình.

b)



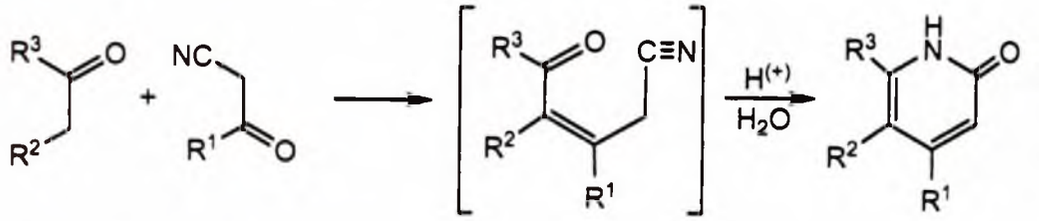
Hiệu suất từ trung bình đến cao.

c)



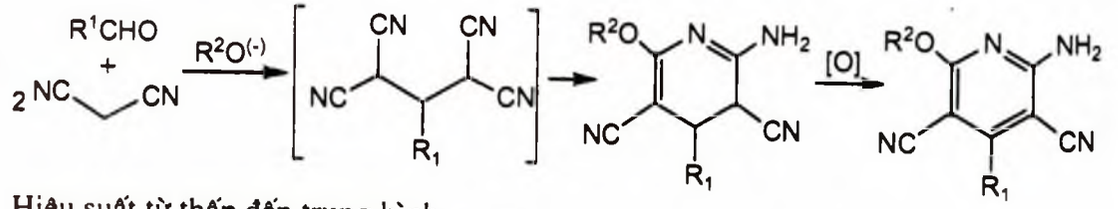
Hiệu suất không ổn định.

d)



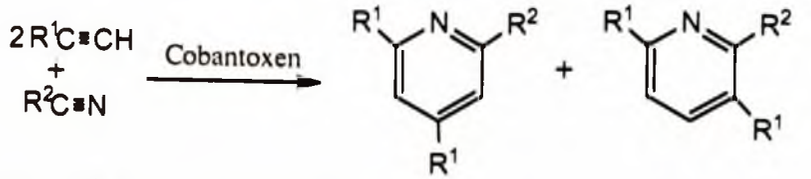
Hiệu suất từ thấp đến trung bình.

e)



Hiệu suất từ thấp đến trung bình.

g)



Hiệu suất từ trung bình đến cao.

4.3.2 Tổng hợp vòng piriđin từ các hệ vòng khác

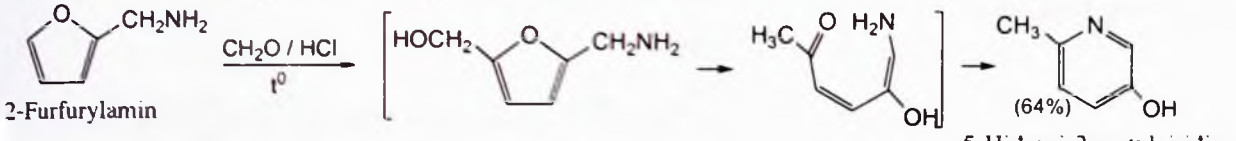
Các phương pháp tổng hợp này có thể được quy về hai loại:

- Mở vòng ban đầu rồi đóng vòng tạo thành vòng piriđin hoặc piriđon.
- Cộng đóng vòng vào một hệ vòng khác.

4.3.2.1 Tổng hợp bằng cách mở vòng rồi đóng vòng

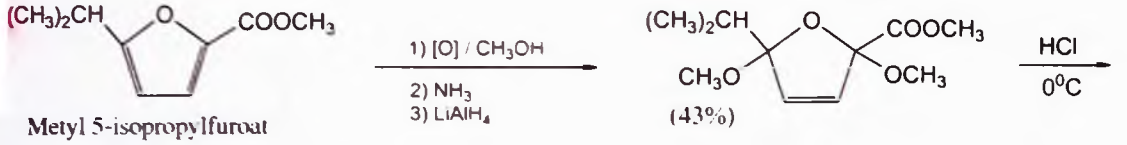
a) *Đi từ dẫn xuất của furan*

Trong tổng hợp loại này, năm nguyên tử cacbon của vòng piriđin có nguồn gốc từ bốn cacbon mắt vòng furan và nguyên tử cacbon α của nhóm thế ở vị trí 2. Thí dụ:

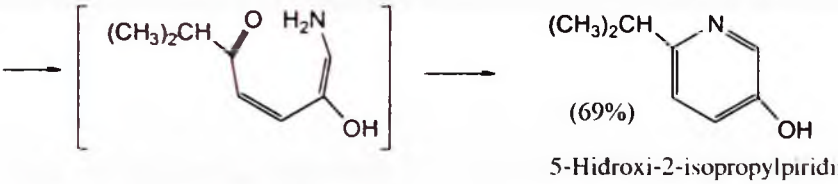


2-Furfurylamin

5-Hiđroxi-2-metylpiriđin



Metyl 5-isopropylfuroat

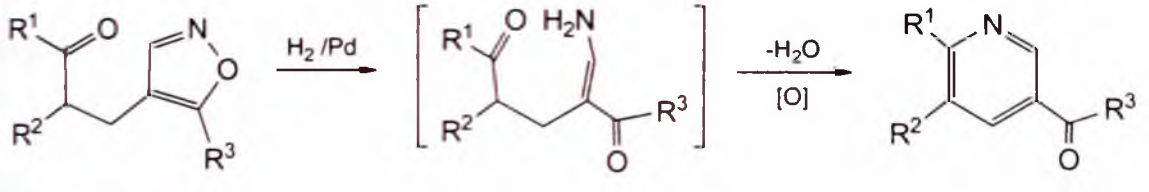


5-Hiđroxi-2-isopropylpiriđin

Tương tự như trên, người ta có thể tổng hợp 3-hiđroxi-2-metylpiriđin từ 2-axetylfuran bằng cách cho tác dụng với NH_3/NH_4Cl.

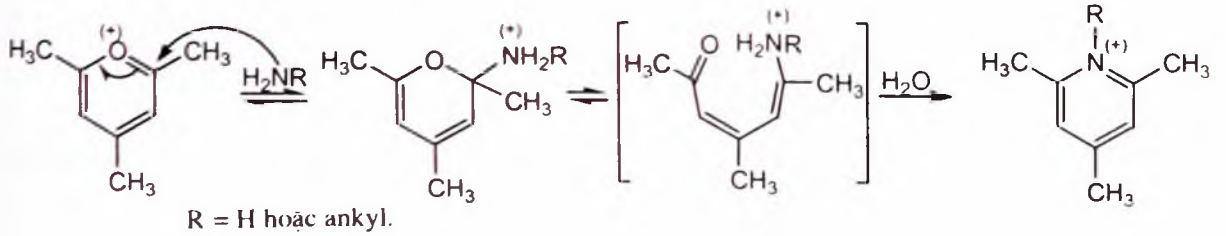
b) *Đi từ dẫn xuất của isoxazole*

Phản ứng mở vòng được thực hiện nhờ hiđrogen trên chất xúc tác kim loại:



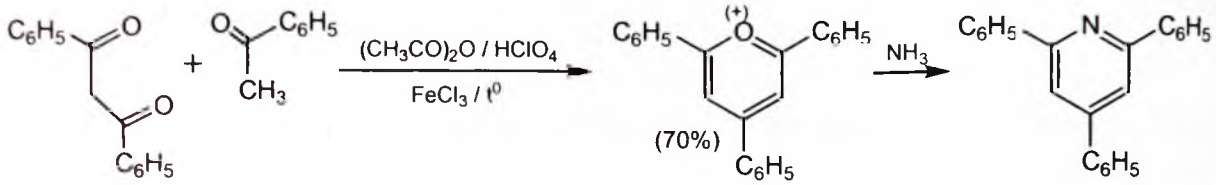
c) *Đi từ muối piryli*

Điều chế piriđin từ muối piryli và amoniac là một phương pháp tốt cho các dẫn xuất 2,4,6-ba lần thế của piriđin. Thí dụ:

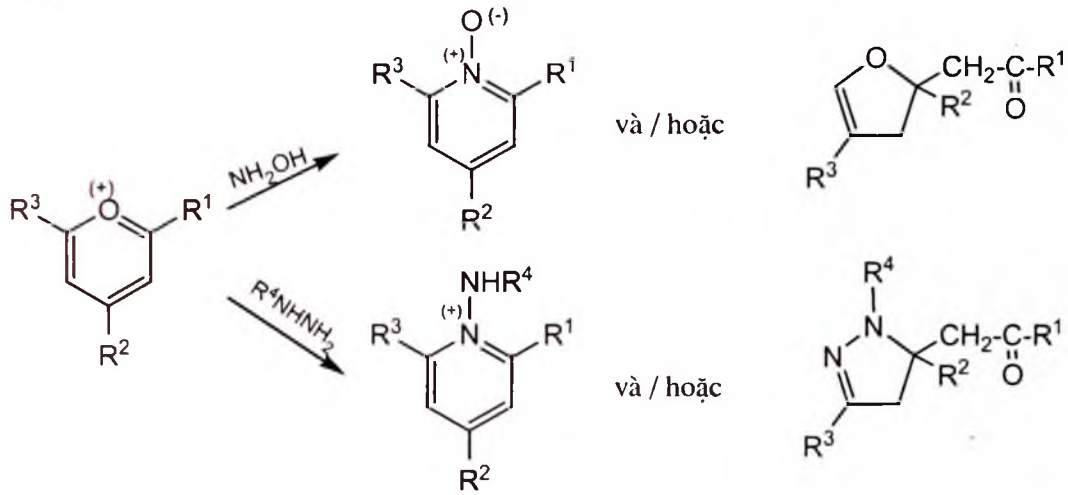


R = H hoặc ankyl.

Phương pháp này chỉ được áp dụng một cách hạn chế, vì đa số các muối piryli không dễ kiếm, trừ những trường hợp dễ tổng hợp. Thí dụ:

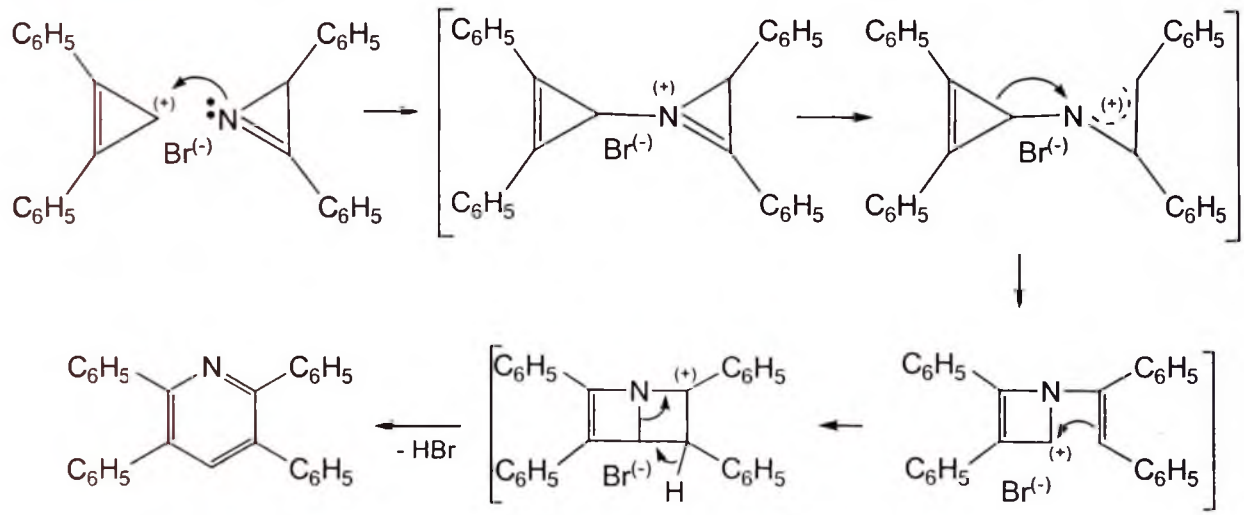


Nếu dùng hiđroxylamin và hiđrazin thay cho amoniac trong phương pháp tổng hợp này ta sẽ thu được piriđin *N*-oxit và muối *N*-aminopiriđini, song vẫn có thể xảy ra các kiểu đóng vòng khác nữa:



d) *Đi từ 2H-azirin và 3-bromo-1,2-điphenylxiclopropen*

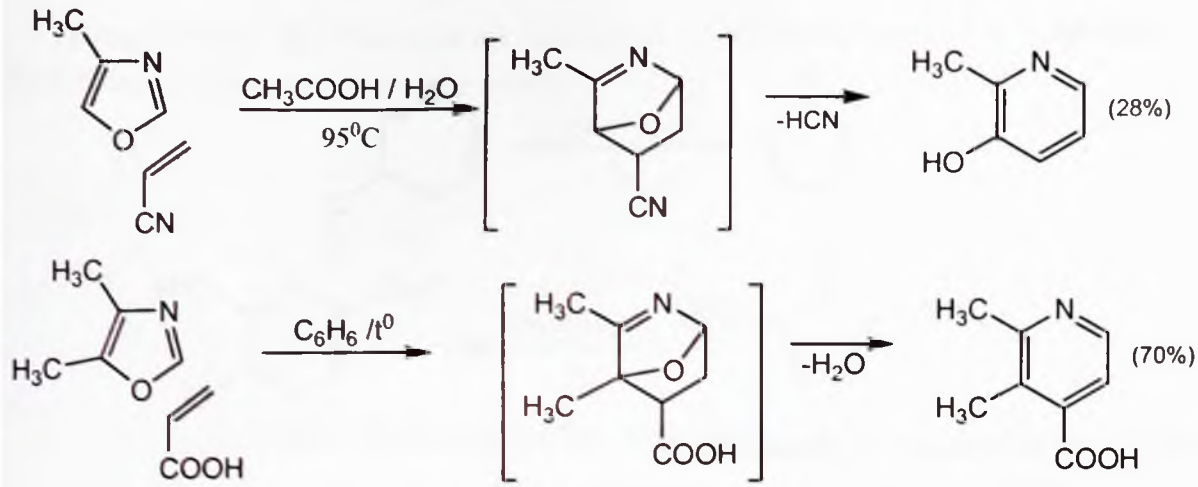
Theo một cơ chế phức tạp, 2,3-điphenyl-2*H*-azirin tác dụng với cation xiclopropenyl tạo thành piriđin:



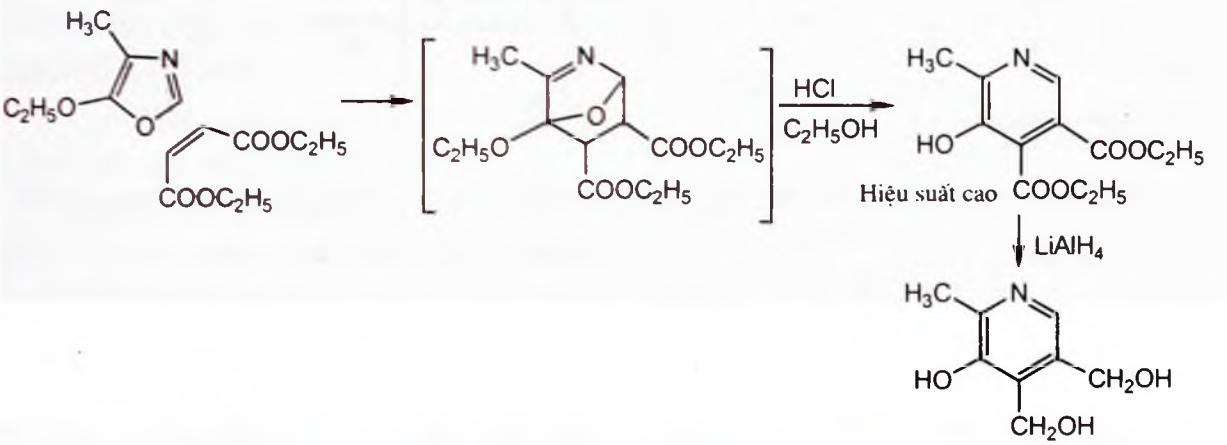
4.3.2.2 Tổng hợp bằng phản ứng cộng đóng vòng vào một hệ vòng khác

a) *Đi từ oxazole và một đienophin*

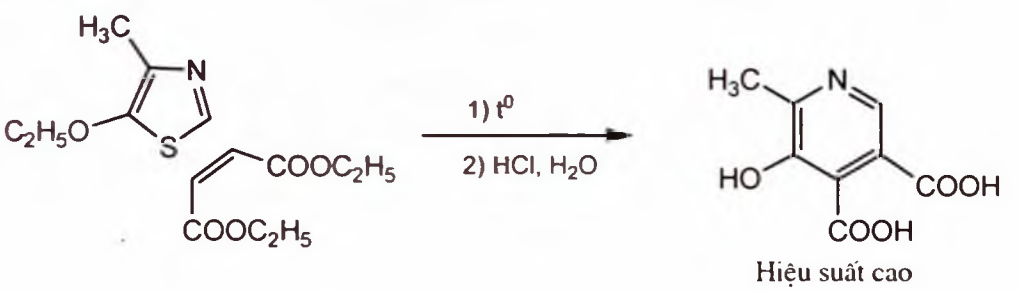
Phản ứng bắt đầu bằng sự cộng đóng vòng theo *Diels-Alder*. Nguyên tử oxigen của oxazole có thể được giữ lại hoặc bị loại đi. Thí dụ:



Sản phẩm của phản ứng đóng vòng có thể được chuyển hóa tiếp nữa. Thí dụ:



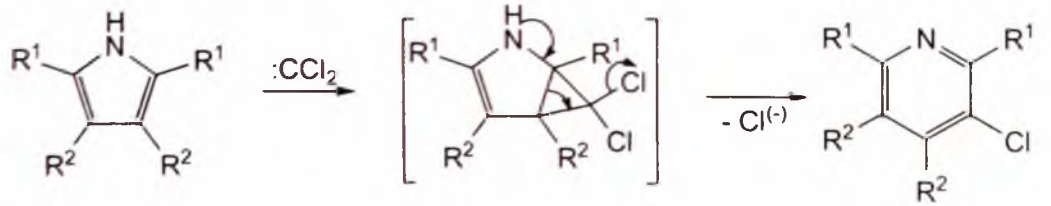
Tương tự như các oxazole, các thiazole cũng tham gia phản ứng cộng–đóng vòng sinh ra dẫn xuất của piriđin. Thí dụ:



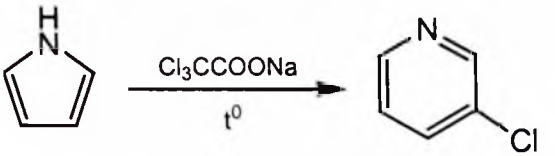
Hiệu suất cao

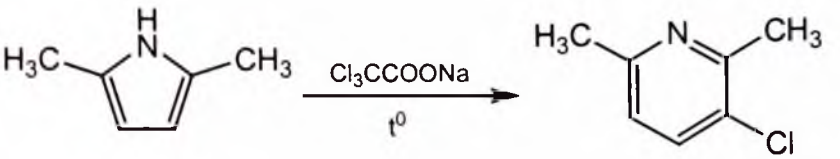
b) *Đi từ pirole và điclorocacben*

Trong môi trường bazơ yếu, điclorocacben (sinh ra khi đun nóng CCl_3COONa trong dung môi trung tính phi proton) sẽ cộng-đóng vòng [2+1] vào một nối đôi của pirole (ở dạng ion pirylat). Hệ thống bixiclic sinh ra sẽ chuyển hóa ngay thành 3-cloropiriđin:

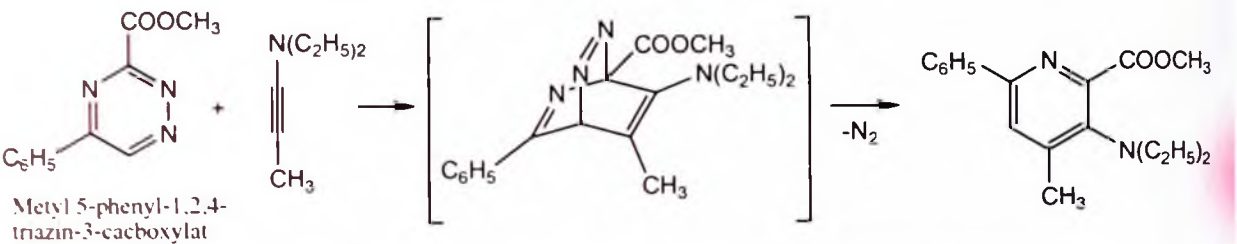


Thí dụ:



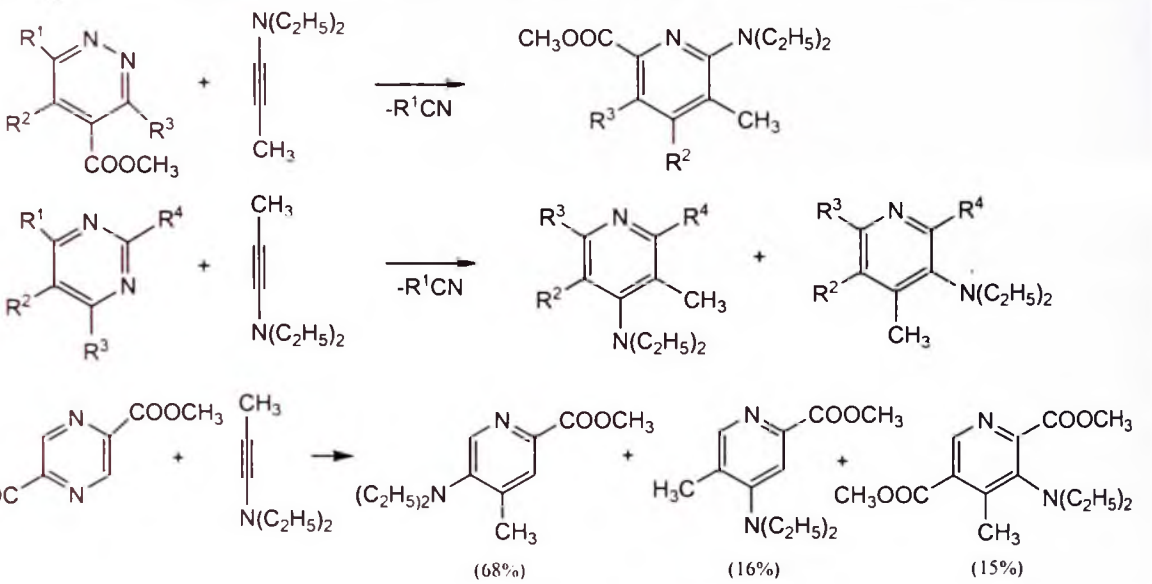


c) *Đi từ một số poliazin và đienophin*



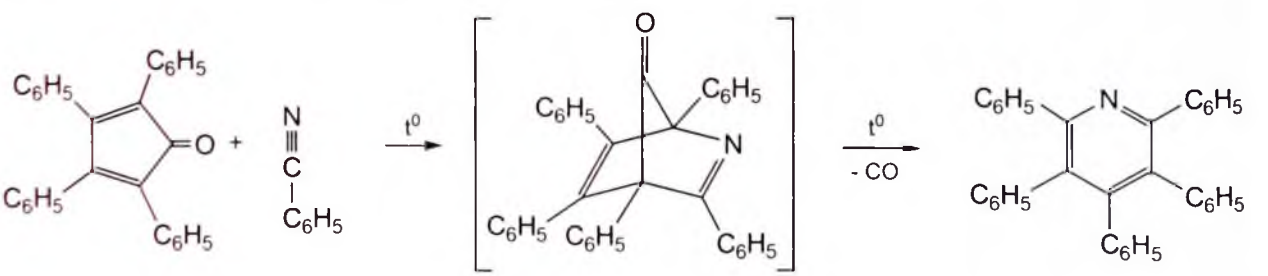
Metyl 5-phenyl-1,2,4-triazin-3-cacboxylat

Tương tự như vậy, các điazin cũng tham gia phản ứng tạo thành các dẫn xuất của piriđin:

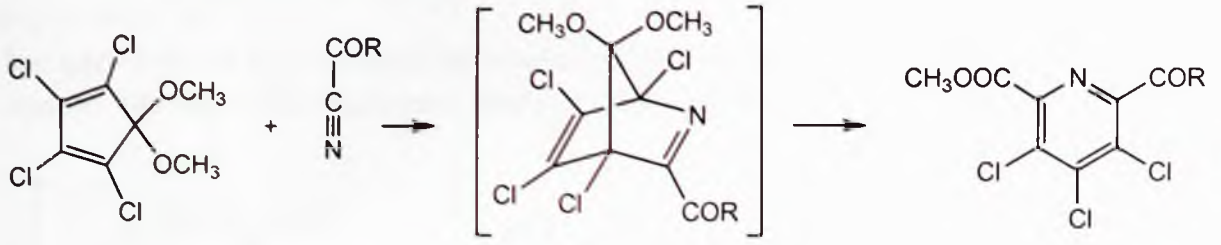


d) *Đi từ một số hệ cacboxiclic và nitrin*

2,3,4,5-Tetraphenylxiclopentađienon tác dụng với benzonitrin ở 300°C loại đi một phân tử cacbon monoxit tạo thành pentaphenylpiriđin:



Tương tự như vậy, đimetylxetal của 2,3,4,5-tetracloroxiclopentađienon tác dụng với RCOCN tạo ra dẫn xuất tricloro của piriđin:



4.4 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP CÁC MUỐI PIRYLI VÀ THIOPIRYLI

4.4.1 Phản ứng của các muối piryli và thiopiryli

4.4.1.1 Muối piryli

Các muối piryli, đặc biệt là các perclorat, tetrafluoroborat và hexacloroantimonat, là những hợp chất bền, song có khả năng phản ứng cao.

Hầu hết các phản ứng của ion piryli là những phản ứng được khởi đầu bằng giai đoạn cộng tác nhân nucleophin, ưu tiên vào vị trí α (vị trí 2) và có thể vào vị trí γ (vị trí 4). Tiếp sau đó, thường là giai đoạn mở vòng.

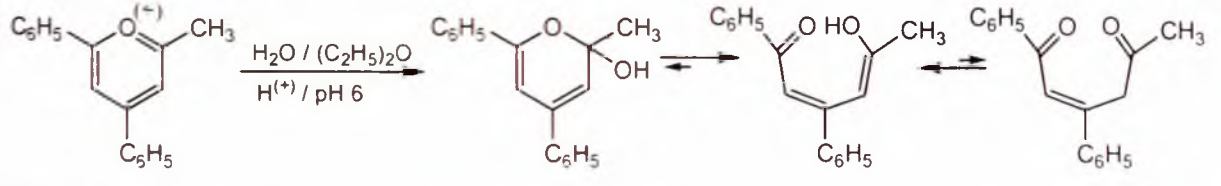
Các phản ứng thế electrophin và thế gốc trực tiếp vào vòng piryli hầu như không xảy ra, trừ phi có mặt nhiều nhóm thế đẩy electron.

Các nguyên tử hiđrogen của nhóm metyl ở vị trí α và γ có tính axit rõ rệt.

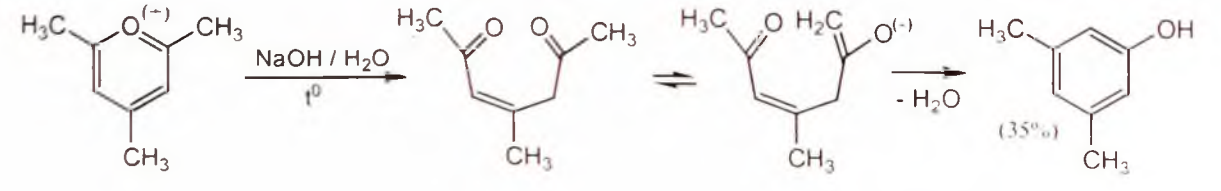
a) *Tác dụng của nước và ion hiđroxyl*

Bản thân ion piryli đơn giản có thể tác dụng với nước ngay ở 0°C, song ion 2,4,6-trimetylpiryli lại bền trong nước ở 100°C. Tuy nhiên, cả hai ion nói trên đều tác dụng với ion $HO^{(-)}$ ở vị trí α.

Phản ứng của ion 2-metyl-4,6-diphenylpiryli với nước bắt đầu bằng giai đoạn cộng, sau đó là mở vòng:



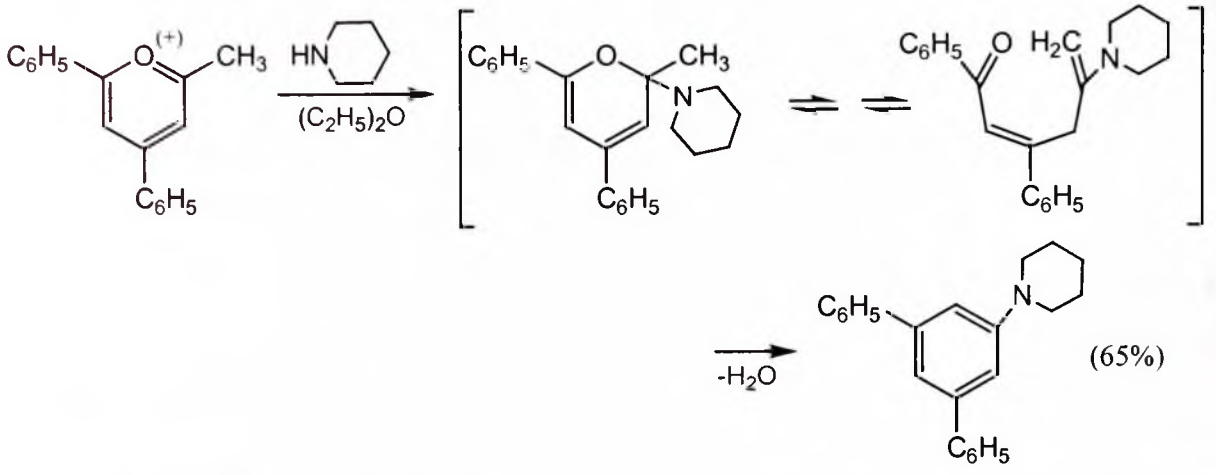
Những ion piryli chứa nhóm α-ankyl tác dụng với kiềm theo hướng mở vòng rồi đóng vòng lại thành hợp chất thơm là phenol. Thí dụ:



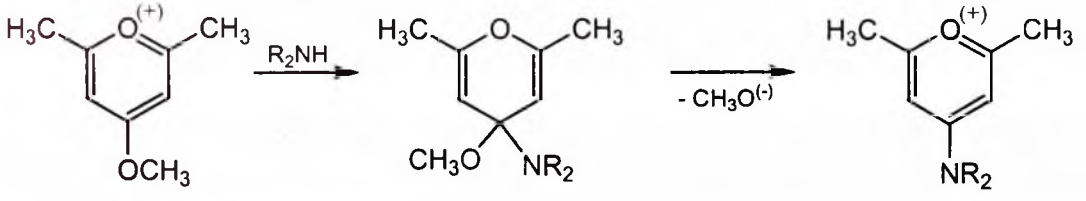
b) *Tác dụng của amoniac và các amin*

Như đã nêu ở mục 4.3.2.1, amoniac và amin bậc một tác dụng với muối piryli cho piriđin và ion *N*-ankylpiriđini.

Tác dụng của amin bậc hai với ion piryli có nhóm thế α-metyl cũng bắt đầu bằng quá trình cộng nucleophin, nhưng sau khi mở vòng sẽ đóng vòng thành dẫn xuất của benzen. Thí dụ:



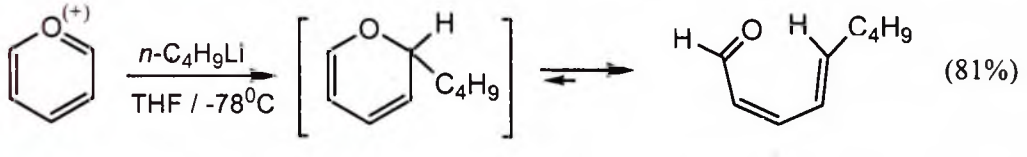
Amin bậc hai cũng có thể tác dụng vào vị trí γ nếu ở đó có nhóm thay thế được, chẳng hạn nhóm 4-OCH_3:



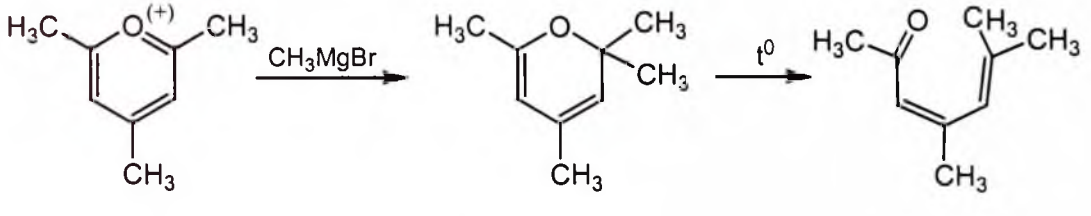
c) *Tác dụng của hợp chất cơ kim*

Các hợp chất cơ kim như RLi, RMgBr, ... cộng vào vị trí α của ion piryli tạo ra các 2*H*-piran. Nếu vị trí α đã bị chiếm và vị trí γ còn trống thì phản ứng có thể xảy ra ở vị trí γ này.

n-Butyllithi tác dụng với piryli perclorat thoạt tiên sinh ra 2-butyl-2*H*-piran không bền và chuyển hóa ngay bằng cách mở vòng tạo thành nona-2,4-đienal với hiệu suất cao:

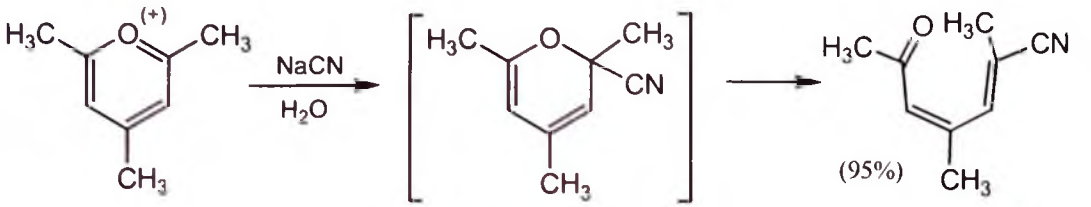


Metylmagie bromua tác dụng với ion 2,4,6-trimetylpiryli, đem đun nóng 2,2,4,6-tetrametyl-2*H*-piran mới sinh ra sẽ thu được xeton mạch hở là 4,6-đimetylhepta-3,5-đien-2-on:

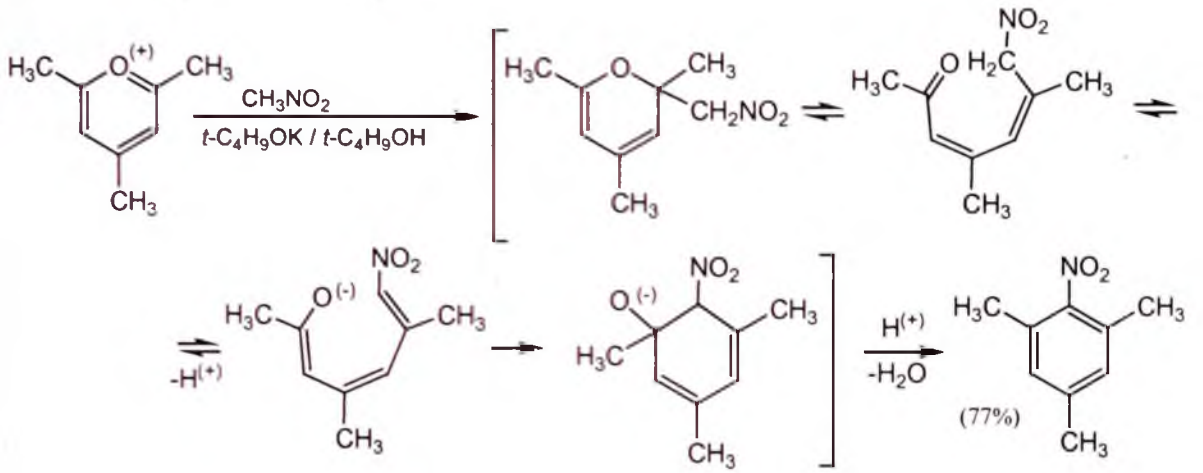


d) *Tác dụng của các tác nhân nucleophin khác*

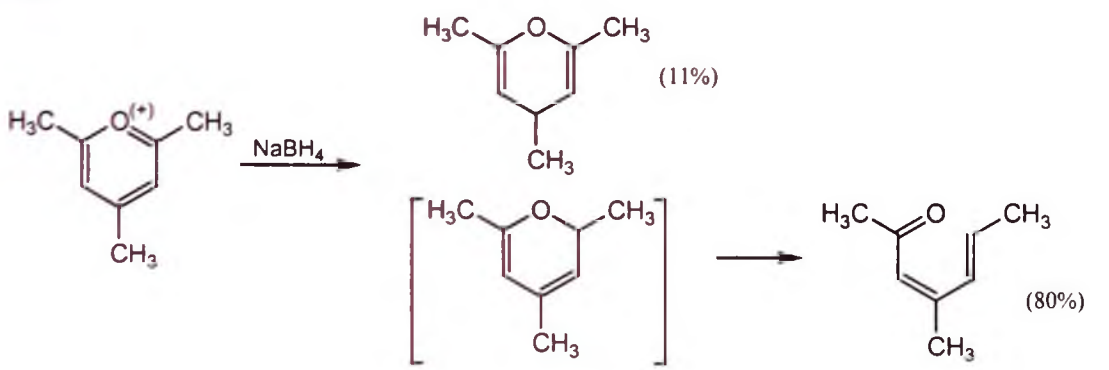
• *Natri xianua* cộng vào ion 2,4,6-trimetylpiryli rồi mở vòng tạo thành xianoxeton không no mạch hở:



• *Nitrometan* có mặt bazơ mạnh cũng cộng nucleophin vào ion 2,4,6-trimetylpiryli, sau khi mở vòng lại đóng vòng thành dẫn xuất của nitrobenzen:

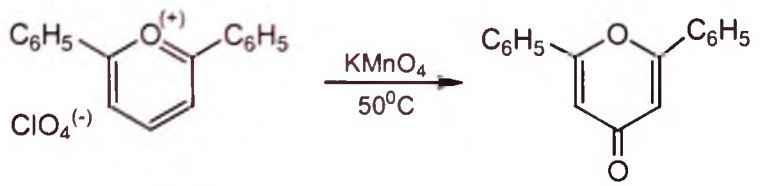


Natri bohiđrua cộng nucleophin vào ion 2,4,6-trimetylpiryli sinh ra 2*H*-piran (hướng chính) và 4*H*-piran (phụ); 2*H*-piran tự mở vòng nhanh chóng sinh ra 4-metylhepta-3,5-đien-2-on:



e) *Phản ứng oxi hóa bằng $KMnO_4$ và H_2O_2*

2,6-Điphenylpiryli perclorat bị oxi hóa bởi $KMnO_4$ ở 50°C tạo thành piron:

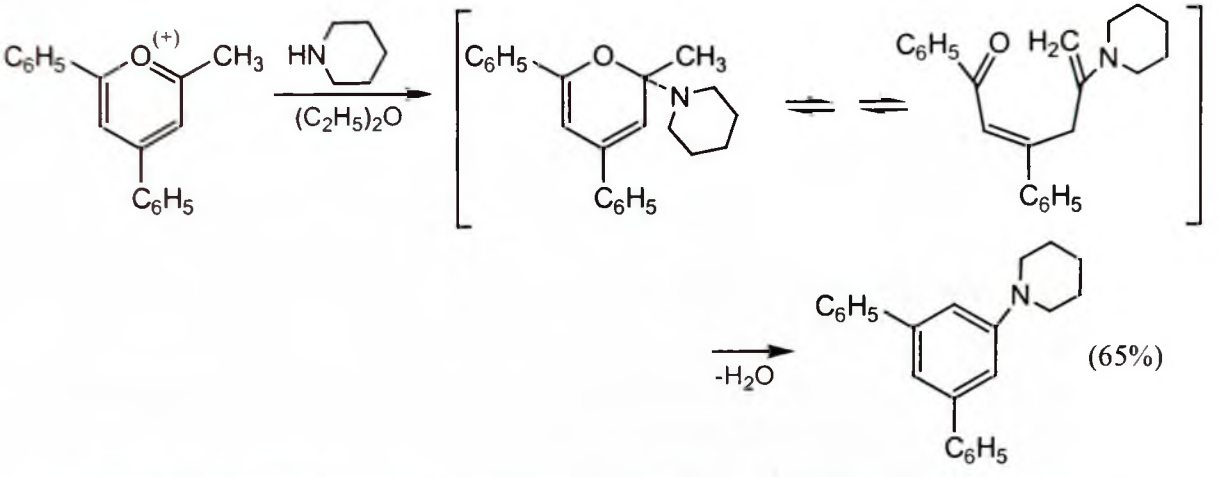


2,4,6-Trimetylpiryli perclorat bị oxi hóa bởi H_2O_2 ở 100°C sinh ra dẫn xuất của furan:

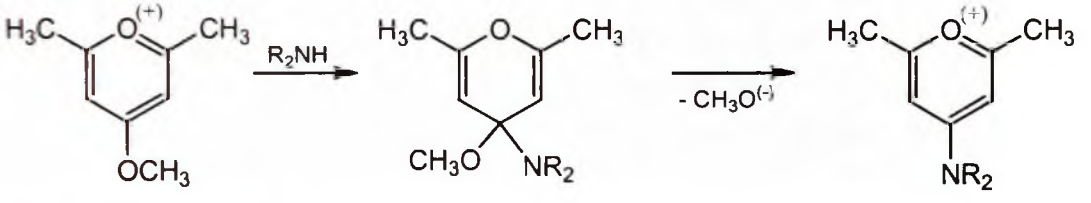
b) *Tác dụng của amoniac và các amin*

Như đã nêu ở mục 4.3.2.1, amoniac và amin bậc một tác dụng với muối piryli cho piriđin và ion *N*-ankylpiriđini.

Tác dụng của amin bậc hai với ion piryli có nhóm thế α-metyl cũng bắt đầu bằng quá trình cộng nucleophin, nhưng sau khi mở vòng sẽ đóng vòng thành dẫn xuất của benzen. Thí dụ:



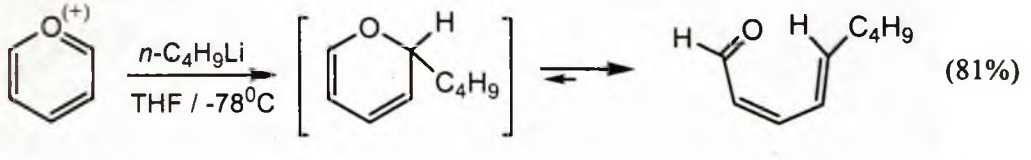
Amin bậc hai cũng có thể tác dụng vào vị trí γ nếu ở đó có nhóm thay thế được, chẳng hạn nhóm 4-OCH_3:



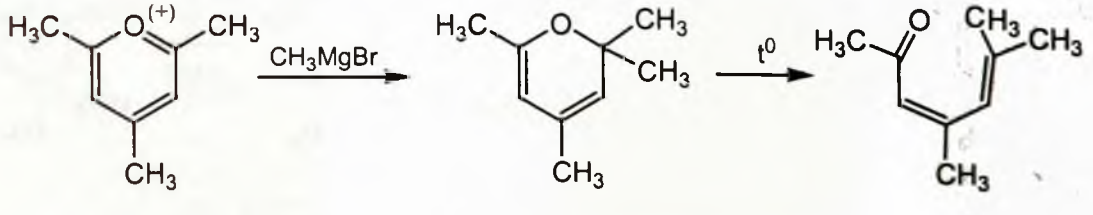
c) *Tác dụng của hợp chất cơ kim*

Các hợp chất cơ kim như RLi, RMgBr, ... cộng vào vị trí α của ion piryli tạo ra các 2*H*-piran. Nếu vị trí α đã bị chiếm và vị trí γ còn trống thì phản ứng có thể xảy ra ở vị trí γ này.

n-Butyllithi tác dụng với piryli perclorat thoạt tiên sinh ra 2-butyl-2*H*-piran không bền và chuyển hóa ngay bằng cách mở vòng tạo thành nona-2,4-đienal với hiệu suất cao:

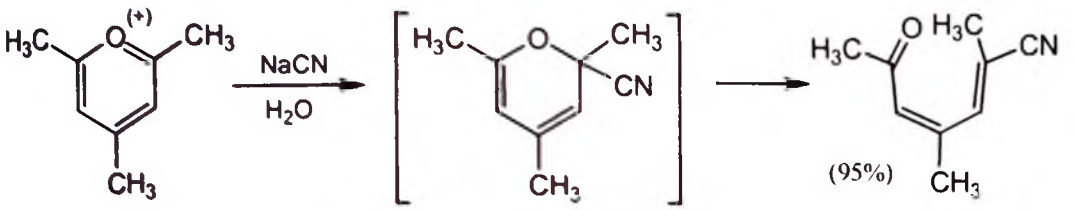


Metylmagie bromua tác dụng với ion 2,4,6-trimetylpiryli, đem đun nóng 2,2,4,6-tetrametyl-2*H*-piran mới sinh ra sẽ thu được xeton mạch hở là 4,6-đimetylhepta-3,5-đien-2-on:

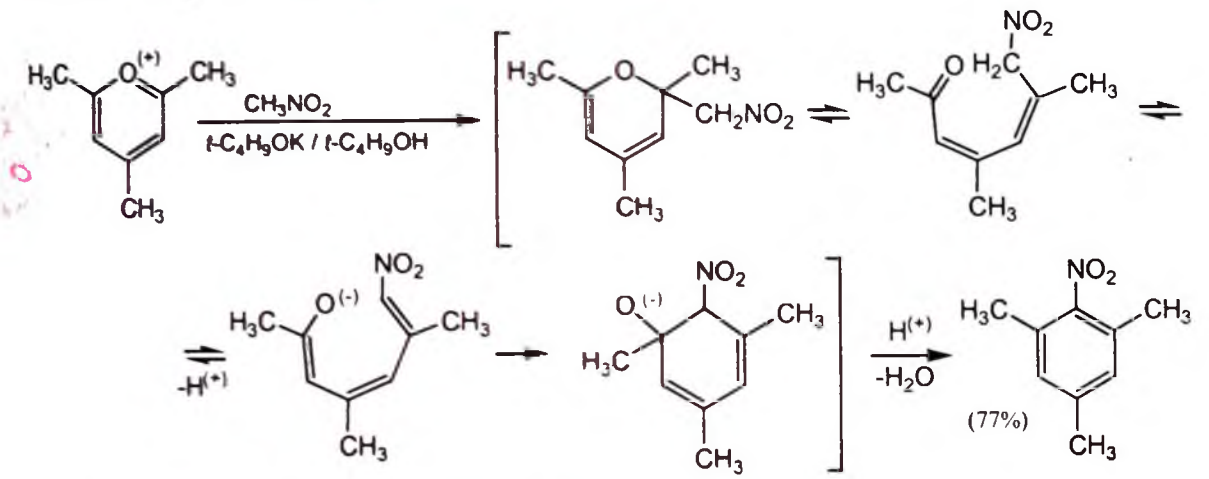


i) *Tác dụng của các tác nhân nucleophin khác*

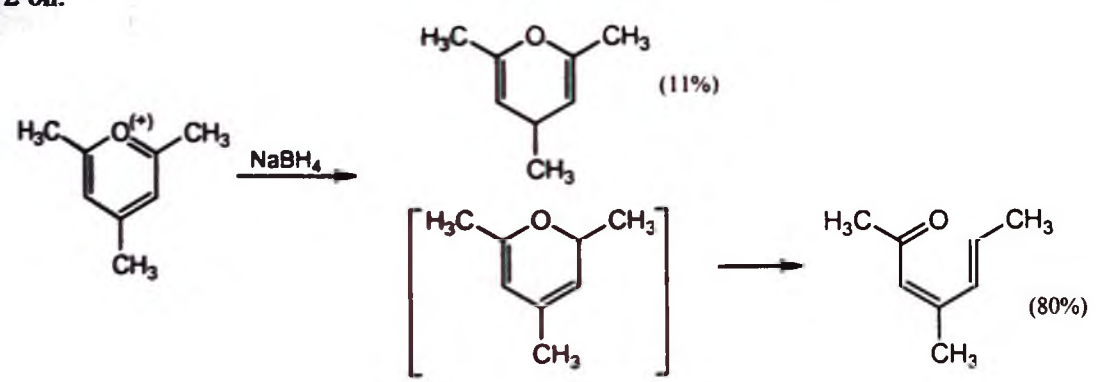
• *Natri xianua* cộng vào ion 2,4,6-trimetylpiryli rồi mở vòng tạo thành xianoxeton không no mạch hở:



• *Nitrometan* có mặt bazơ mạnh cũng cộng nucleophin vào ion 2,4,6-trimetylpiryli, sau khi mở vòng lại đóng vòng thành dẫn xuất của nitrobenzen:

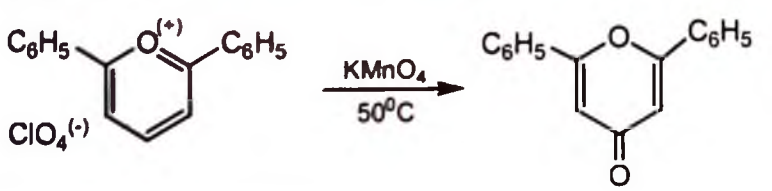


Natri bohiđrua cộng nucleophin vào ion 2,4,6-trimetylpiryli sinh ra 2*H*-piran (hướng chính) và 4*H*-piran (phụ); 2*H*-piran tự mở vòng nhanh chóng sinh ra 4-metylhepta-3,5-đien-2-on:

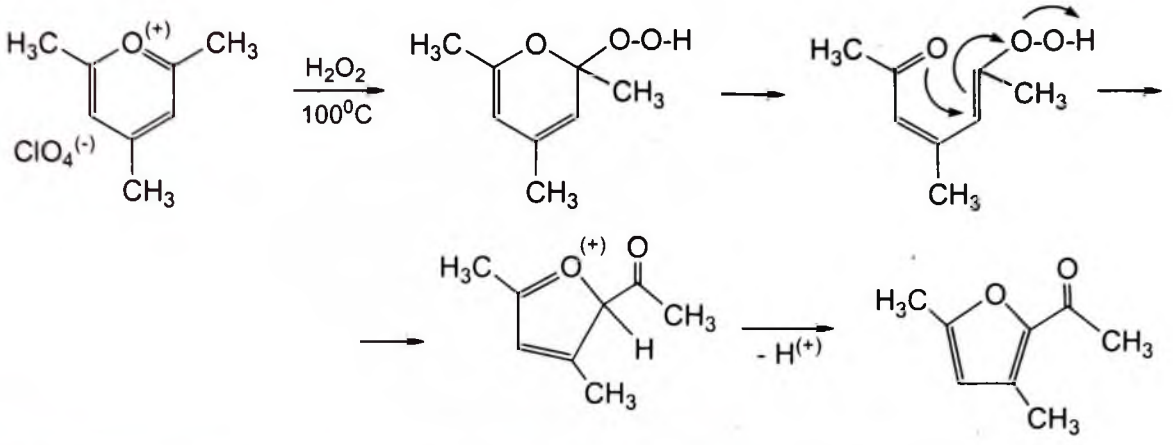


e) *Phản ứng oxi hóa bằng $KMnO_4$ và H_2O_2*

2,6-Điphenylpiryli perclorat bị oxi hóa bởi $KMnO_4$ ở 50°C tạo thành piron:

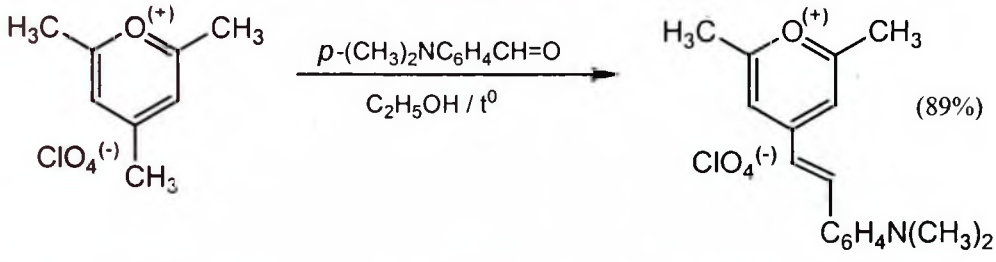


2,4,6-Trimetylpiryli perclorat bị oxi hóa bởi H_2O_2 ở 100°C sinh ra dẫn xuất của furan:

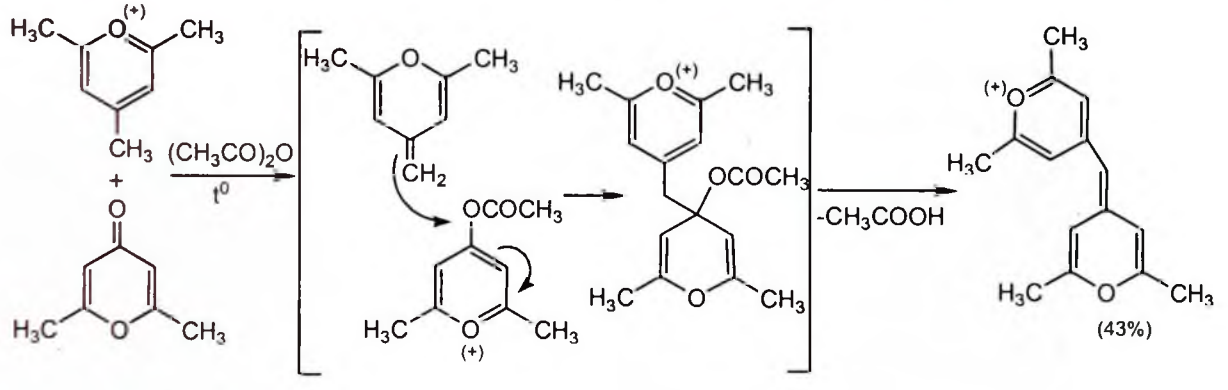


g) *Phản ứng ngưng tụ của các ion 2-ankyl- và 4-ankylpiryli*

Nhóm ankyl ở vị trí 2 hoặc vị trí 4 của muối piryli có tính axit rất rõ rệt; phản ứng của nhóm 4-metyl còn nhanh hơn nhóm 2-metyl. Chẳng hạn, nhóm 4-metyl của muối 2,4,6-trimetylpiryli perclorat ngưng tụ với anđehit thơm, trietyl orthoformat và đimetylformamit:



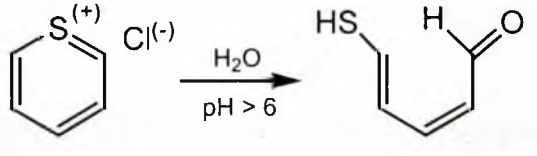
2,4,6-Trimetylpiryli perclorat còn ngưng tụ được với 2,6-đimetyl-4-piron theo một cơ chế đặc biệt, trong đó ion piryli chuyển thành "piron" và ngược lại piron chuyển thành ion 4-axetoxipiryli trước khi phản ứng với nhau tạo thành sản phẩm ngưng tụ:



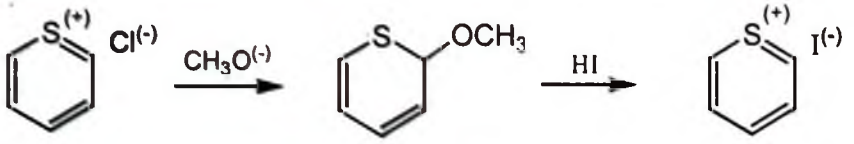
4.4.1.2 Muối thiopiryli

a) *Tác dụng của nước và ion ankoxyl*

Thiopiryli clorua bền trong nước cho tới pH = 6. Nếu tăng pH sẽ xảy ra phản ứng mở vòng tạo thành dẫn xuất sunfanyl của anđehit không no:

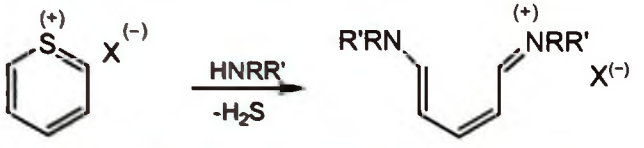


Natri metylat tác dụng với ion thiopiryli tạo thành 2-metoxi-2*H*-thiopiran, đó là một phản ứng cộng nucleophin vào vị trí 2. Dưới tác dụng của HI hoặc $HClO_4$, sản phẩm cộng này được chuyển hóa trở lại muối thiopiryli:

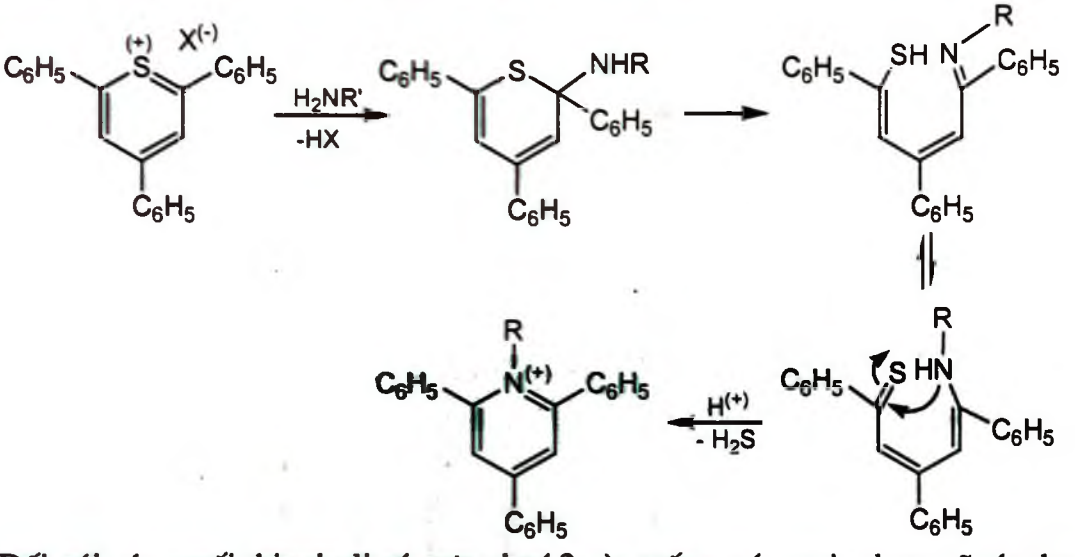


b) *Tác dụng của amoniac, amin và hiđrazin*

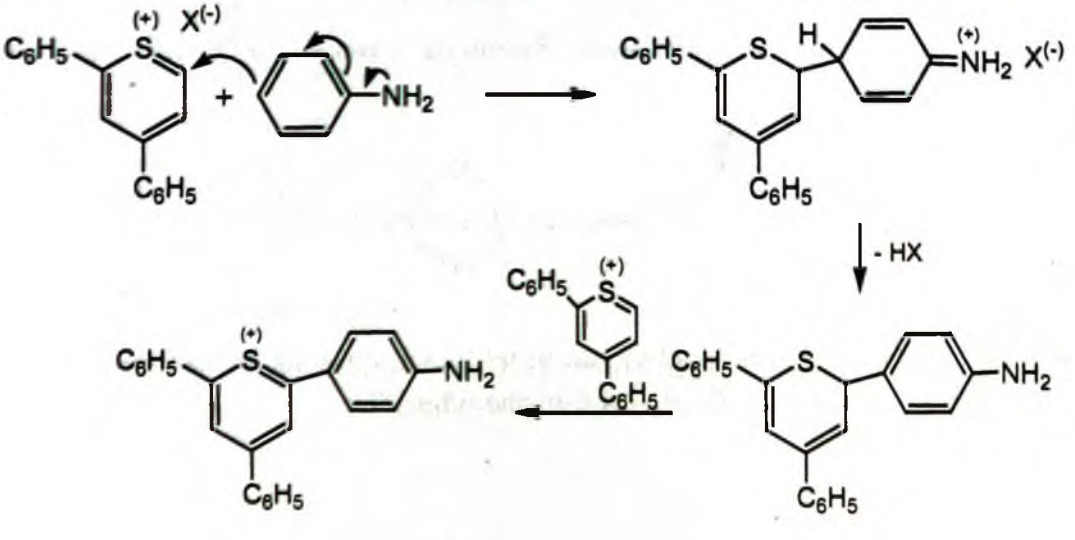
Amoniac, amin bậc một và amin bậc hai tác dụng với ion thiopiryli làm cho vòng bị mở ra tạo thành điamin không no theo sơ đồ chung sau đây:



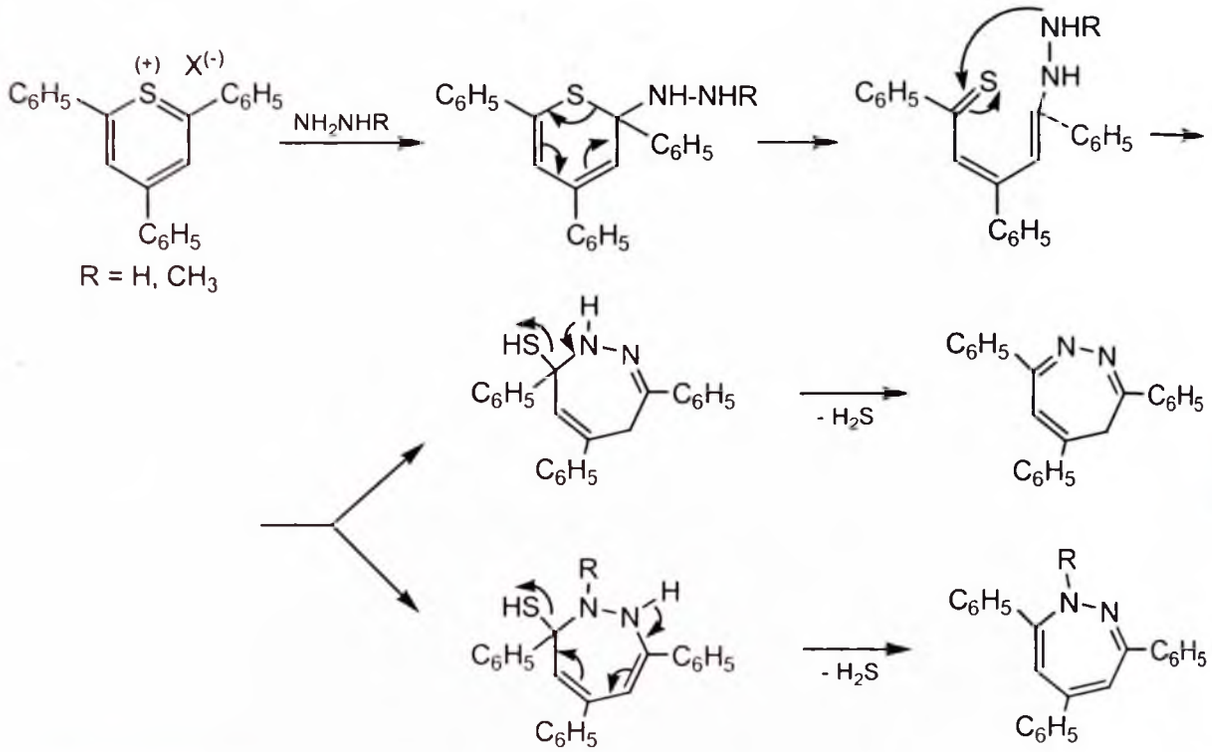
Nếu ở các vị trí 2,4,6 của muối thiopiryli đã có sẵn các nhóm thế thì amin sẽ cộng nucleophin vào vị trí 2 rồi mở vòng và sau đó lại đóng vòng tạo thành muối piriđini:



Đối với các muối thiopiryli có một vị trí 2 còn trống, các amin thơm sẽ tác dụng theo cơ chế tương tự cơ chế phản ứng với muối điazoni và sinh ra dẫn xuất của 2*H*-thiopiran. Sản phẩm này bị oxi hóa bởi muối thiopiryli còn dư tạo thành dẫn xuất 2-arylthiopiryli:

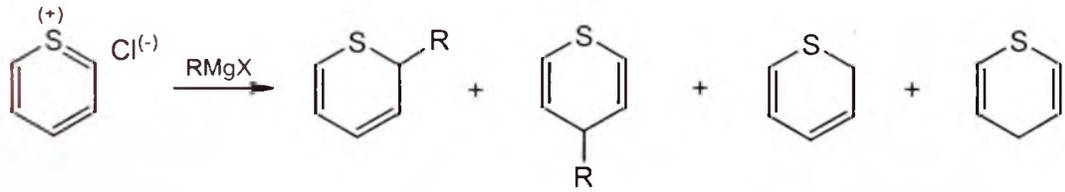


Hiđrazin và metylhiđrazin tham gia phản ứng cộng nucleophin vào vị trí 2 của ion 2,4,6-triphenylthiopiryli, sau đó mở vòng và lại đóng vòng tạo thành 4*H*-1,2-điazepin và 1*H*-1,2-điazepin:



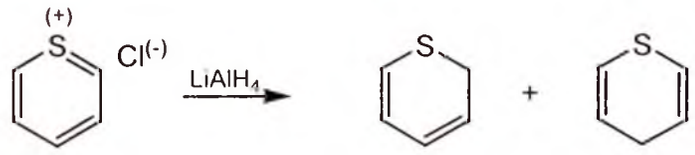
c) *Tác dụng của một số tác nhân nucleophin khác*

• *Hợp chất cơ magie* có thể ankyl hóa hoặc aryl hóa vị trí 2 hoặc 4 của muối thiopiryli clorua tạo thành dẫn xuất 2- và 4-ankyl (hoặc aryl) của thiopiran, cùng với những lượng nhỏ thiopiran (có lẽ sinh ra do phản ứng khử):



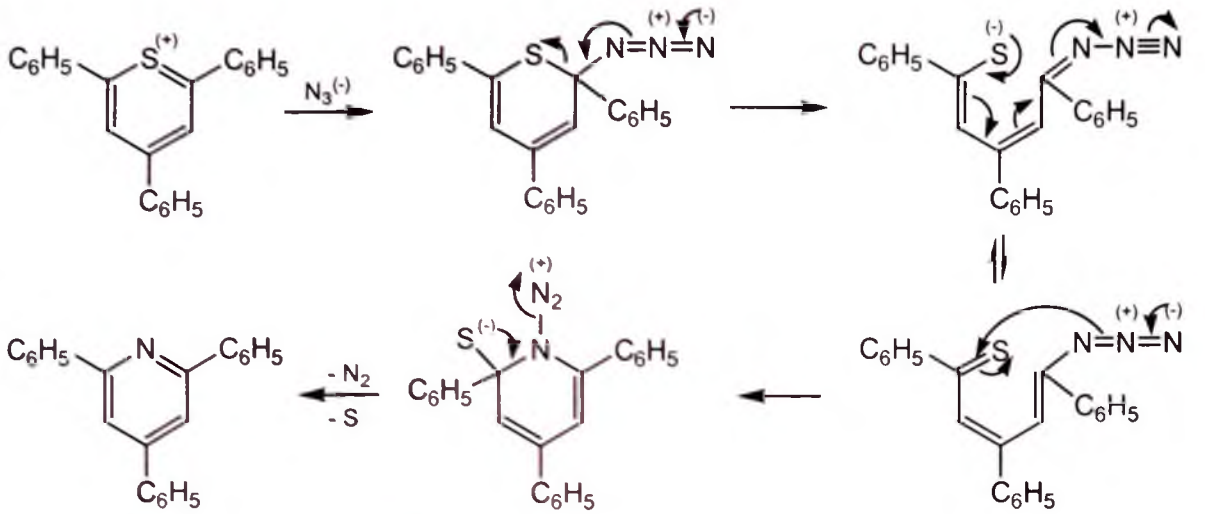
(sp chính)

• *Lithi nhôm hiđrua* khử muối thiopiryli clorua tạo thành 2*H*-thiopiran và 4*H*-thiopiran với tỉ lệ 1 : 9.



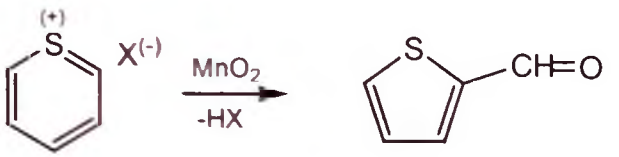
(sp chính)

• *Natri azidua* cộng nucleophin vào vị trí 2 của ion 2,4,6-triphenylthiopiryli, sau đó mở vòng rồi lại đóng vòng tạo thành 2,4,6-triphenylpiridin:



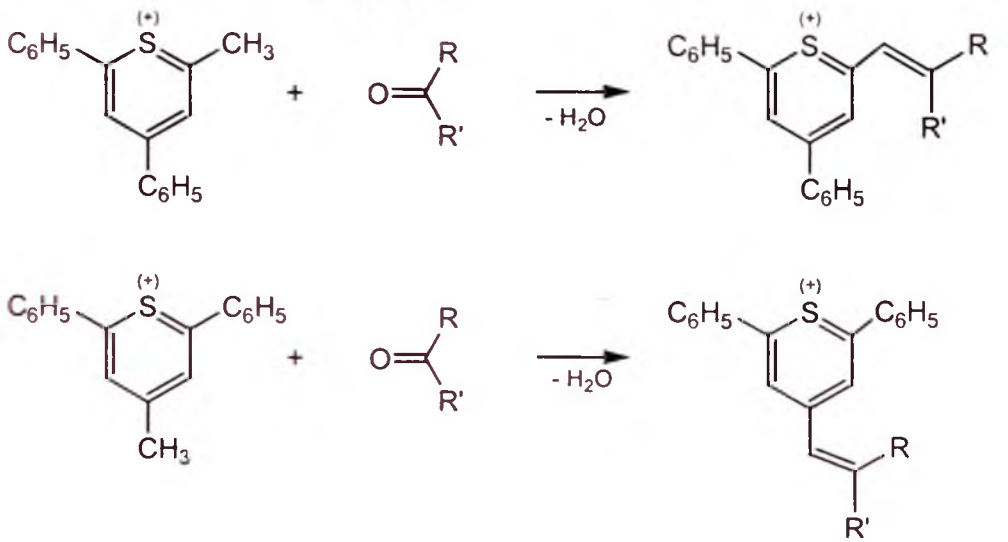
d) *Tác dụng của mangan đioxit*

Mangan đioxit oxi hóa muối thiopiryli cho thiophen-2-cacbanđehit với hiệu suất cao:



e) *Phản ứng ngưng tụ của ion 2-ankyl hoặc 4-ankylthiopiryli*

Tương tự các chất tương đồng piryli, nhóm metyl ở vị trí 2 hoặc 4 của ion thiopiryli có tính axit và tham gia phản ứng ngưng tụ với hợp chất cacbonyl. Thí dụ:

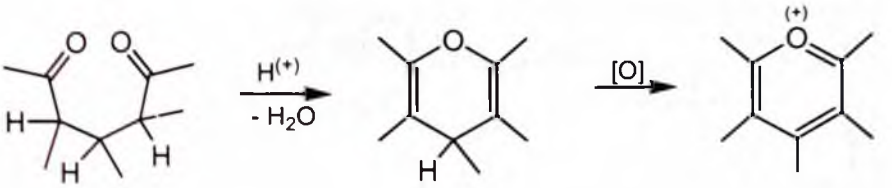


4.4.2 Tổng hợp các muối piryli và thiopiryli

4.4.2.1 Muối piryli

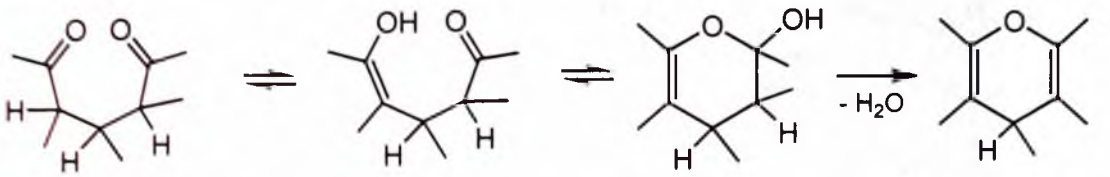
a) *Đi từ hợp chất 1,5-đicacbonyl*

Các hợp chất 1,5-đicacbonyl có thể đóng vòng trong môi trường axit có mặt chất oxi hóa tạo thành muối piryli:

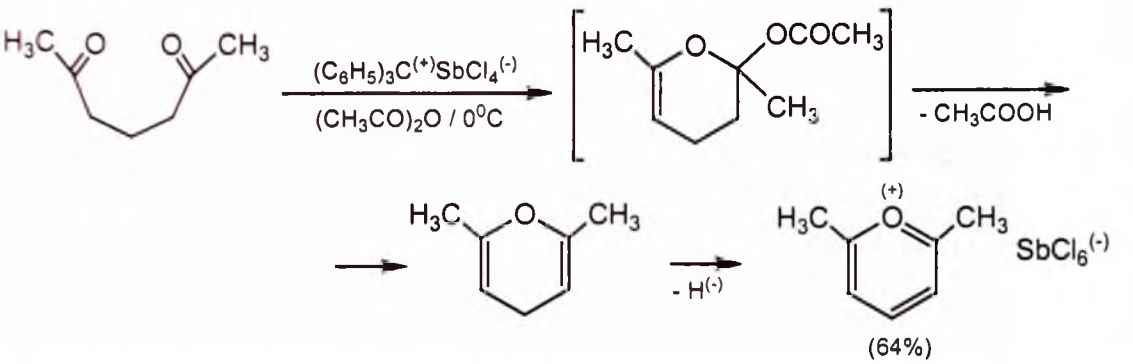


Hợp chất 1,5-đicacbonyl 4*H*-Piran Ion pirili

Khi tạo ra 4*H*-piran, thoạt tiên hợp chất 1,5-đicacbonyl monoenol hóa rồi đóng vòng tạo thành hemiaxetal vòng và tách nước:

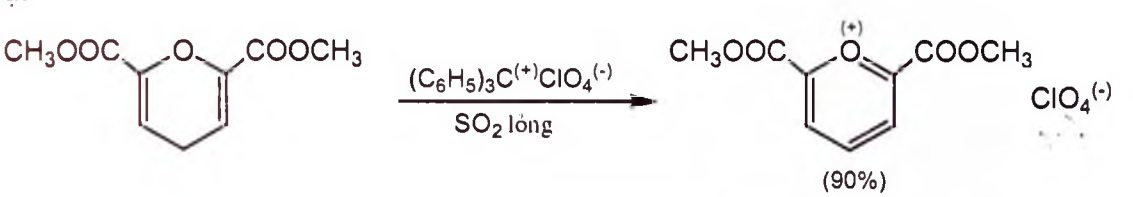


Để thực hiện phản ứng tổng hợp nêu trên, trước đây người ta thường dùng dung môi là anhiđrit axetic, có mặt tác nhân oxi hóa thường là clorua sắt(III); về sau này người ta thay $FeCl_3$ bằng 2,3-đicloro-5,6-đixiano-1,4-benzoquinon (DDQ), cation trityl hoặc một ion piryli khác. Thí dụ:



(64%)

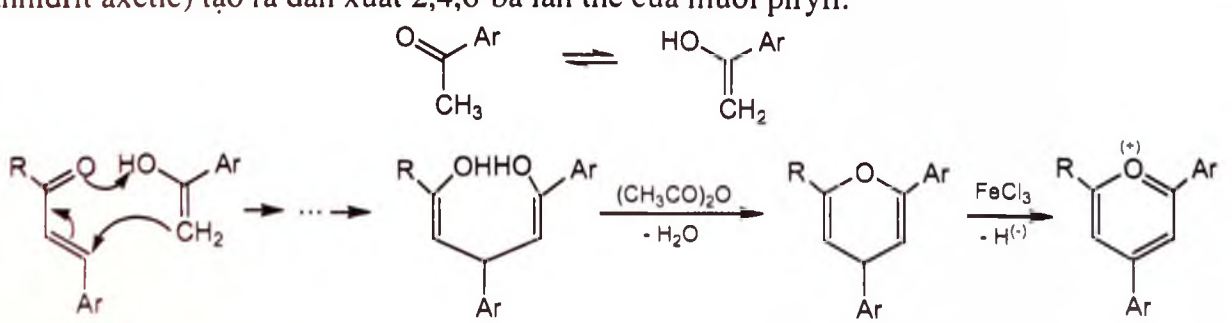
Đôi khi người ta phân lập được 4*H*-piran rồi đem oxi hóa trong một giai đoạn riêng. Thí dụ:



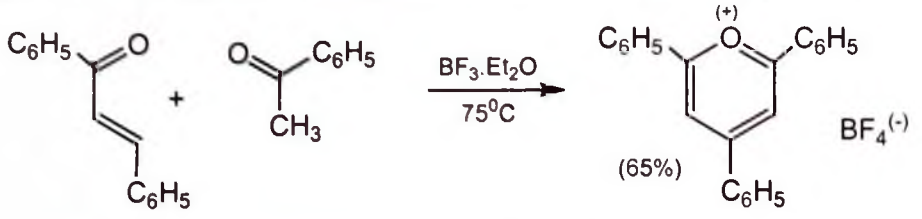
(90%)

Các 1,5-đixeton tham gia tổng hợp ion piryli có thể được điều chế *in situ* tương tự như trong tổng hợp *Hantzsch* (xem 4.2.1.2) hoặc là từ anđehit và hai phân tử xeton, hoặc là từ một anđehit và một xeton α,β-không no (thí dụ chalcon).

Trong tổng hợp *Dilthey*, xeton α,β-không no tác dụng với metyl xeton (thường trong anhiđrit axetic) tạo ra dẫn xuất 2,4,6-ba lần thế của muối piryli:

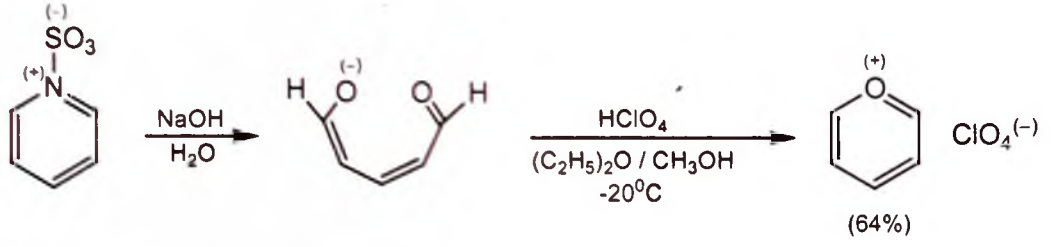


Phản ứng trên có thể xảy ra khi dùng bor trifluorua eterat $BF_3.Et_2O$. Thí dụ:



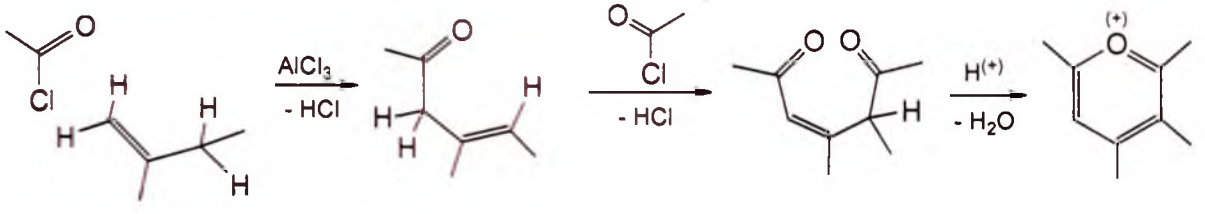
Chalcon Axetophenon 2,4,6-Triphenylpiryli tetrafluoroborat

Nếu sử dụng hợp chất đicacbonyl không no thì không cần cho thêm chất oxi hóa. Thí dụ:



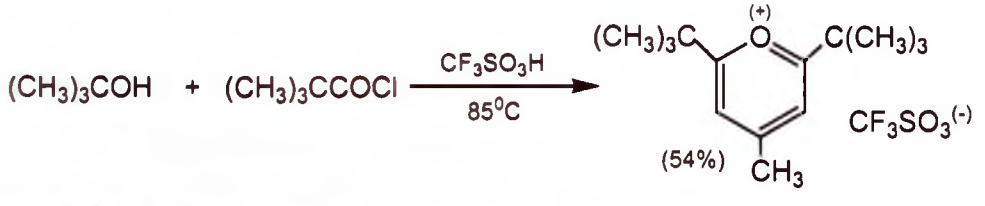
b) *Đi từ anken qua giai đoạn điaxyl hóa*

Anken có thể được điaxyl hóa bởi clorua hoặc anhiđrit axit, sản phẩm sinh ra là hợp chất 1,5-đicacbonyl được đóng vòng nhờ axit tạo thành ion piryli:



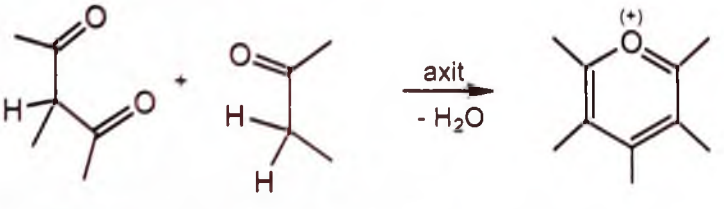
Đó là tổng hợp *Balaban*.

Anken trong tổng hợp trên có thể sinh ra *in situ* từ một ancol bậc ba (bằng cách tách nước trong môi trường axit mạnh) hoặc từ một dẫn xuất halogen (bằng cách tách HX). Thí dụ:

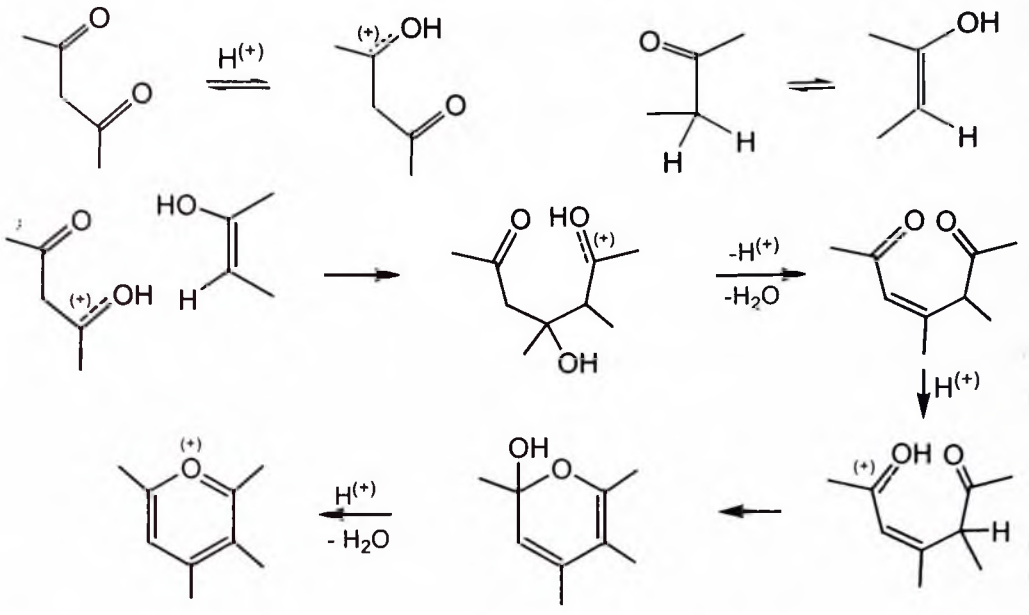


c) *Đi từ hợp chất 1,3-đicacbonyl và xeton có H_α linh động*

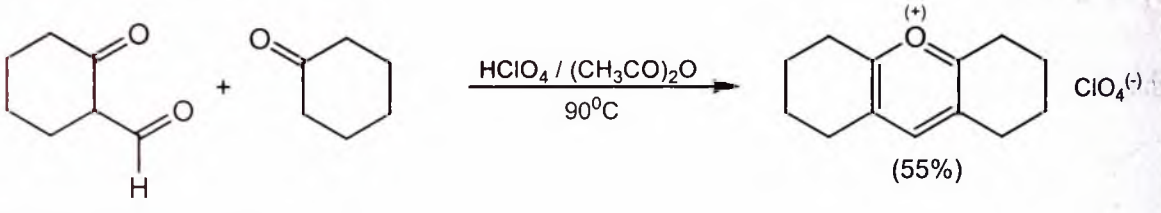
Phản ứng được thực hiện nhờ chất xúc tác axit:



Giai đoạn đầu của phản ứng là anđol hóa sau đến croton hóa để hình thành hợp chất 1,5-đicacbonyl không no, sản phẩm trung gian này sẽ đóng vòng theo cách thông thường đã gặp ở trên và sinh ra ion piryli:



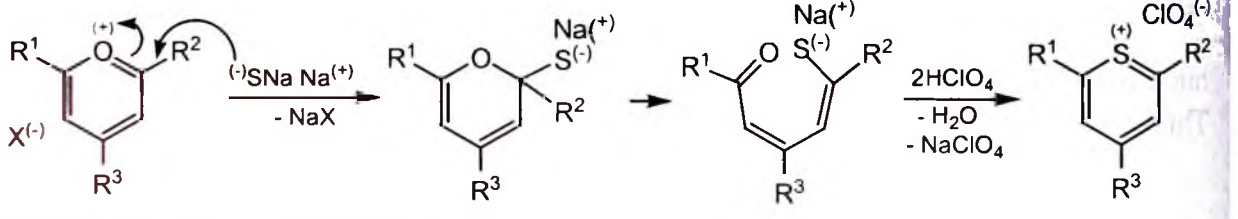
Dưới đây là một thí dụ cụ thể về tổng hợp muối piryli từ hợp chất 1,3-đicacbonyl và xeton:



4.4.2.2 Muối thiopiryli

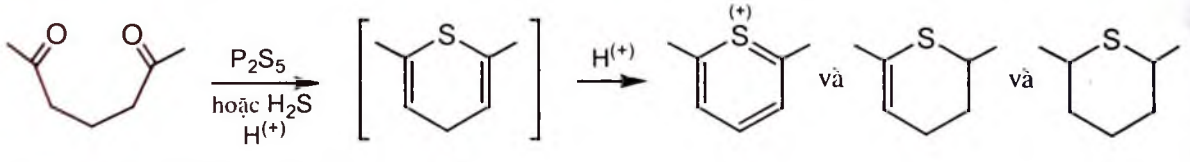
a) *Đi từ muối piryli*

Tác dụng của natri sunfua có thể chuyển muối piryli thành muối thiopiryli:



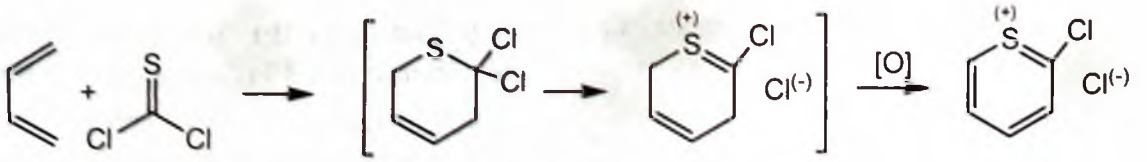
b) *Đi từ các hợp chất 1,5-đicacbonyl*

Khi đun nóng 1,5-đixeton trong axit sunfuric, có mặt H_2S hoặc P_2S_5 sẽ xảy ra phản ứng đóng vòng tạo thành 4*H*-thiopiran, sản phẩm trung gian này thơm hóa thành muối thiopiryli trước khi bị khử liên tiếp tạo thành đihiđro- và tetrahiđrothiopiran:



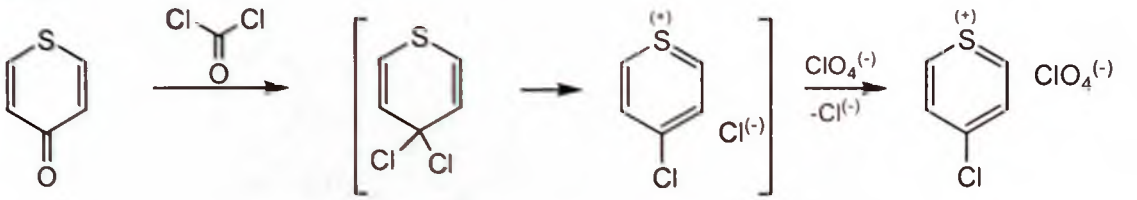
c) *Đi từ thiophosgen và đien*

Phản ứng giữa thiophosgen và một đien như buta-1,3-đien chẳng hạn sẽ sinh ra 2-clorothiopiryli clorua:



d) *Đi từ phosgen và thiopiran-4-on*

Cho phosgen tác dụng với thiopiran-4-on, có mặt axit percloric, thu được 4-cloropiryli perclorat:



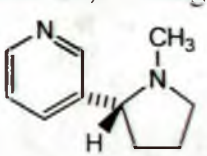
4.5 CÁC HỢP CHẤT CHỨA VÒNG PIRIĐIN CÓ TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

4.5.1 Hợp chất chứa vòng piriđin có trong thiên nhiên

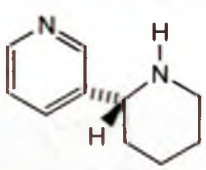
4.5.1.1 Nhóm các ankaloit

Ankaloit là những bazơ nitrogen thiên nhiên có hoạt tính sinh học cao, thường độc, phần lớn được chiết ra từ thực vật, tuy vậy cũng có trong nấm, tảo, vi khuẩn và động vật bậc cao.

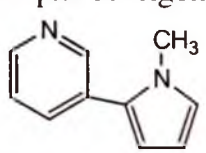
Thuốc lá là loài cây chứa nhiều ankaloit dẫn xuất của piriđin. Ngoài nicotin và anabasin, trong lá cây thuốc lá còn nhiều ankaloit khác như nornicotin, nicotirin, 2,3'-bipiriđin, nicotelin,... Trong hạt thầu dầu có rixinin, còn trong hạt cà phê có trigonelin, ...



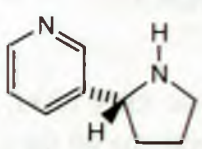
(-)-Nicotin



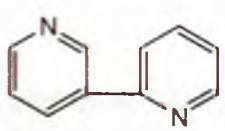
(-)-Anabasin



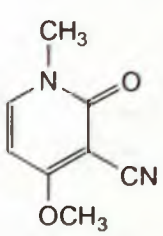
Nicotirin



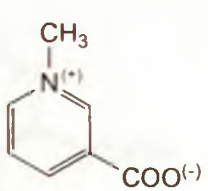
Nornicotin



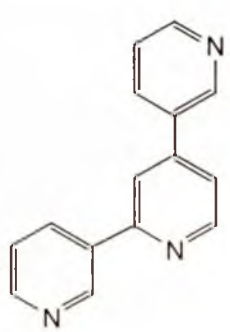
2,3'-Bipiriđin



Rixinin



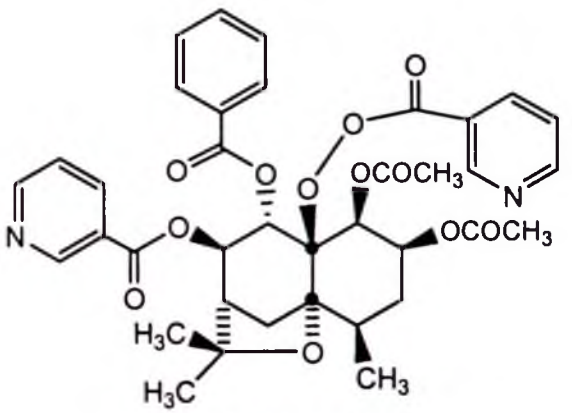
Trigonelin



Nicotelin

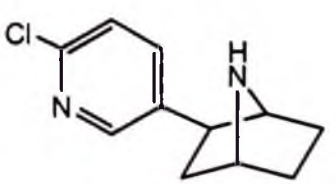
Nicotin, nornicotin và anabasin được chiết ra làm thuốc trừ sâu trong nông nghiệp. Đặc biệt, nicotin là chất rất độc; đối với người chỉ cần một liều 40mg đã đủ gây tử vong, do bị tê liệt đường hô hấp. Nicotin còn là chất gây ung thư và gây bệnh tim mạch.

Một dẫn xuất của piriđin có cấu trúc phức tạp tên là cateđulin-2 được tìm thấy trong lá cây *Catha edulis* Forsk ở Yemen và Ethiopi (dân bản xứ thường ngậm lá cây này để tăng lực):

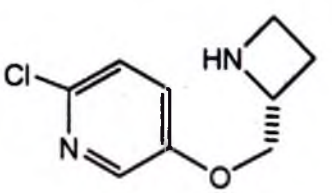


Cateđulin-2

Năm 1992, người ta phân lập được từ dịch tiết ra bởi loài ếch nhái *Epipedobates tricolor* một lượng rất nhỏ hợp chất epibatiđin. Hợp chất này có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin khoảng 200 lần, song lại không gây nghiện như morphin. Cho đến nay chưa thể dùng epibatiđin làm thuốc cho người vì có nhiều hiệu ứng phụ, song phỏng theo cấu tạo của epibatiđin người ta đã tổng hợp được những chất có nhiều triển vọng, chẳng hạn chất ABT-594:



Epibatiđin



ABT-594

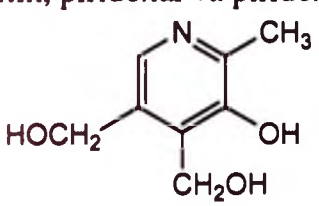
4.5.1.2 Nhóm các vitamin

Vitamin là những hợp chất hữu cơ có bản chất hóa học khác nhau, cần thiết (chỉ cần lượng nhỏ) để đảm bảo sự sinh trưởng và phát triển bình thường của cơ thể người và động vật.

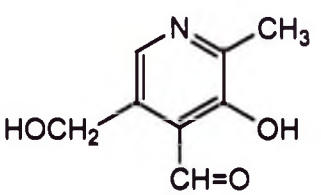
Một số loại vitamin thuộc nhóm B là những dẫn xuất của piriđin.

a) *Vitamin B_6*

Vitamin B_6 không phải chỉ là một chất duy nhất mà là tập hợp của ba dạng là piriđoxin, piriđoxal và piriđoxamin:



Piriđoxin



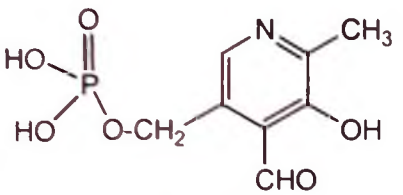
Piriđoxal

Piriđoxamin

Chức năng sinh học của ba dạng này có liên quan mật thiết với nhau. Chúng chuyển hóa lẫn nhau *in vivo*.

Vitamin B_6 có nhiều trong nấm men bia, thịt, gan, trứng, rau xanh và ngũ cốc.

Dẫn xuất của vitamin B_6, piridoxal phosphat, là coenzim của nhiều enzim xúc tác cho sự chuyển hóa amino axit, như vận chuyển nhóm amino, đecacboxyl hóa, raxemic hóa, đehiđrat hóa,...

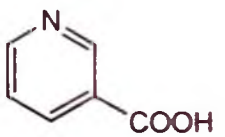


Piridoxal phosphat

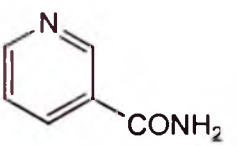
b) *Vitamin B_5 hay vitamin PP*

Axit nicotinic (axit piriđin-3-cacboxylic) và nicotinamit (piriđin-3-cacboxamit) không có một hoạt tính sinh học nào giống nicotin (ankaloit của thuốc lá); trái lại chúng là những chất vitamin, được gọi là *vitamin B_5* hay *vitamin PP* (Prevent Pellagra) hay *niaxin*. Đôi khi, tên gọi niaxin chỉ được dùng cho axit nicotinic, khi ấy nicotinamit được gọi là niaxinamit.

Vitamin B_5 có nhiều trong thịt bò, gan bò, trứng, gạo chưa xát,... và đặc biệt trong nấm men. Thiếu vitamin B_5 sẽ sinh bệnh pellagra làm cho da bị sần sùi, màng nhày dạ dày và ruột bị viêm, ...

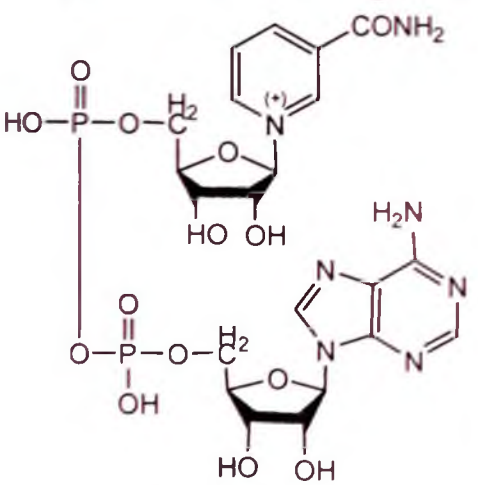


Axit nicotinic

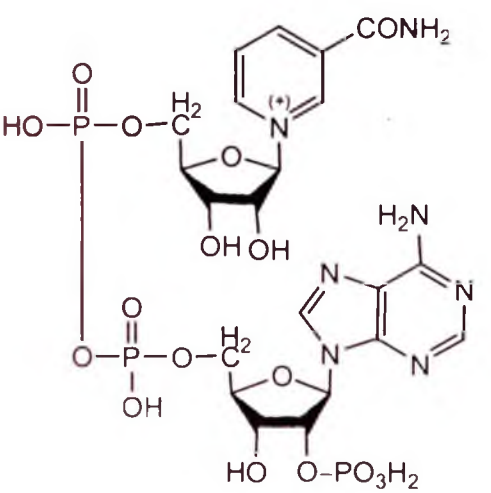


Nicotinamit

Vitamin B_5 là thành phần cấu tạo quan trọng của các coenzim nicotinamit adenin nucleotit (NAD^+) và nicotinamit adenin đinucleotit phosphat ($NADP^+$; một nhóm OH ở C_2 của vòng ribozơ được thay bằng OPO_3H_2).



Nicotinamit adenin đinucleotit
(NAD^+)



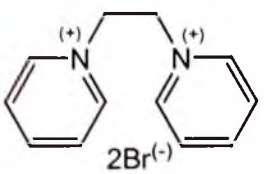
Nicotinamit adenin đinucleotit phosphat
($NADP^+$)

4.5.2 Các hợp chất chứa vòng piriđin có ứng dụng trong thực tiễn

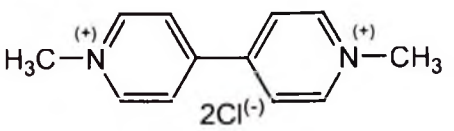
4.5.2.1 Ứng dụng trong nông nghiệp. Các hóa chất phòng trừ dịch hại

a) *Chất diệt cỏ dại*

Một phần lớn piriđin công nghiệp được dùng để sản xuất các chất diệt cỏ dại là điquat và paraquat:



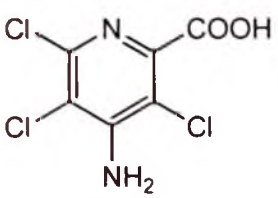
Điquat



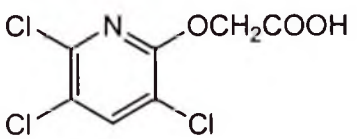
Paraquat

Thay thế nhóm $-CH_3$ trong paraquat bằng $-CH_2COOR$ hoặc $-CH_2CO-N$, hoạt tính trừ cỏ vẫn được bảo toàn.

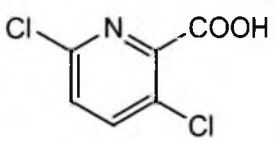
Các cloropiriđin giữ vai trò quan trọng trong lĩnh vực trừ cỏ, bao gồm những chất tiêu biểu sau:



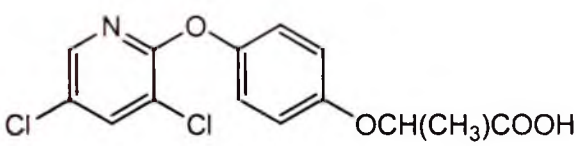
Picloram



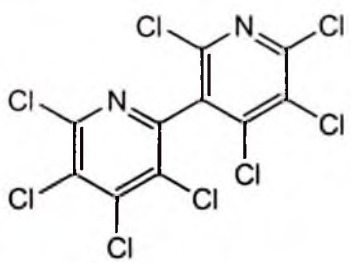
Axit (3,5,6-tricloro-2-piriđyl)oxiaxetic



Lontrel



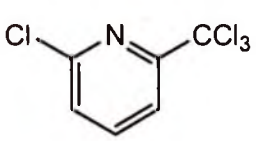
Axit α-[4-(3,5-đicloro-2-piriđyloxi)phenoxi]propionic



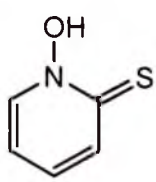
Octacloro-2,3'-bipiriđin

b) *Chất diệt khuẩn/diệt nấm*

Một số cloropiriđin hoặc dẫn xuất của chúng biểu hiện hoạt tính diệt khuẩn hoặc diệt nấm. Chẳng hạn, 2-cloro-6-(triclorometyl)piriđin (A) là chất trừ khuẩn chọn lựa đối với *Nitrosomonas* là loại khuẩn có chức năng chuyển hóa các ion amoni thành các ion nitrit trong đất. Muối kẽm của 1-hiđroxipiriđin-2(1*H*)-thion (B) là chất diệt nấm được dùng ngày càng nhiều trong dầu gội đầu:



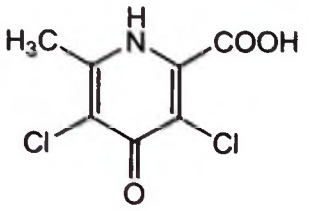
(A)



(B)

c) *Sản phẩm thú y*

Một số dẫn xuất của piriđin được dùng trong công nghệ chăn nuôi gia cầm từ những năm 40 của thế kỉ trước. Thí dụ clopiđol và amprolium là những chất diệt kí sinh:



Clopiđol

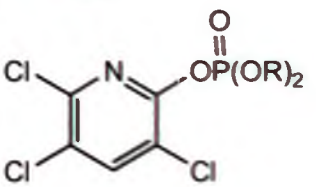
Amprolium

Nhờ có tác dụng phòng ngừa bệnh pellagra cho người và động vật mà chất niaxin hay axit piriđin-3-cacboxylic trở thành một hợp phần quan trọng trong thức ăn gia súc.

Sản phẩm cộng liên hợp $CH_3O^{(-)}$ vào 2-vinylpiriđin được dùng làm thuốc trị giun sán trong ngành thú y.

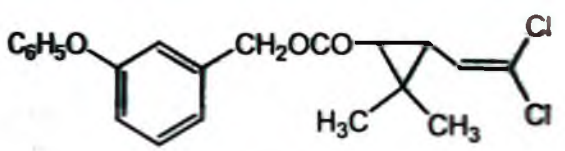
d) *Thuốc trừ sâu*

Vòng piriđin có vai trò quan trọng trong hóa học về các chất trừ sâu ở hai lĩnh vực: các hợp chất cơ phospho và các pirethroit tổng hợp. Chẳng hạn, metyl và etyl cloropirifos là những thuốc trừ sâu đã được đăng kí bản quyền thuộc dãy hợp chất hữu cơ thiophosphat. Hoạt tính trừ sâu của chúng rất rộng.

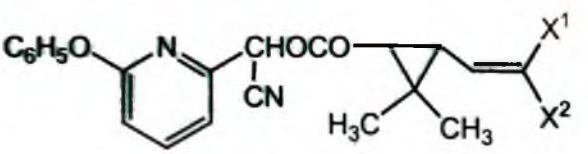


R = CH_3, C_2H_5

Về các pirethroit tổng hợp, có thể dẫn ra đây các hợp chất có cấu trúc tương tự permetrin (một chất trừ sâu có hoạt tính rộng) song có chứa vòng piriđin:

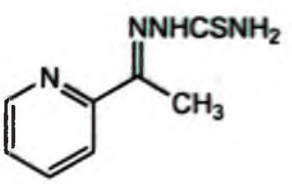


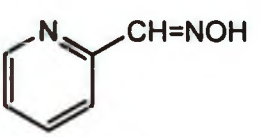
Permetrin



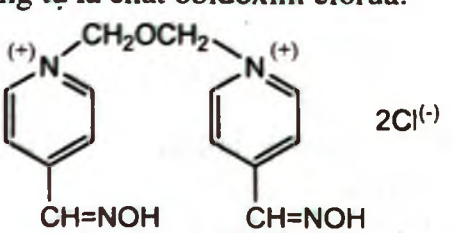
Pirethroit chứa vòng piriđin

Thiosemicacbazon của 2-axetylpiriđin và oxim của piriđin-2-cacbanđehit là những chất trừ sâu đáng chú ý:





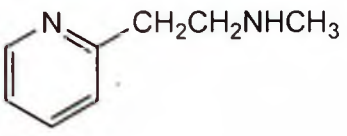
Có hoạt tính trừ sâu tương tự là chất obiđoxim clorua:



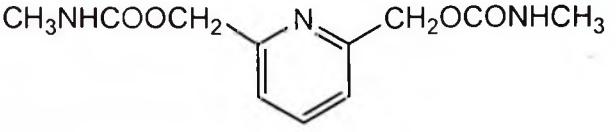
4.5.2.2 Ứng dụng trong ngành y dược. Các dược phẩm

a) *Dẫn xuất ankyl và dẫn xuất halogen*

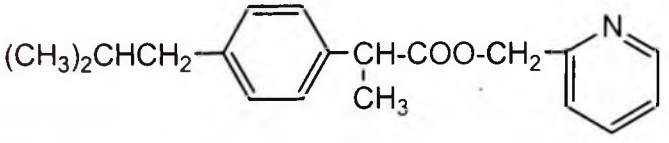
Một số dẫn xuất của 2-ankylpiriđin được dùng làm dược phẩm: Chẳng hạn betahistin là thuốc giãn mạch, anginin là thuốc hạ mỡ máu và cholesterol máu, còn sản phẩm este hóa 2-piriđylmetanol với ibuprofen có hoạt tính giảm đau, hạ sốt và kháng viêm:



Betahistin

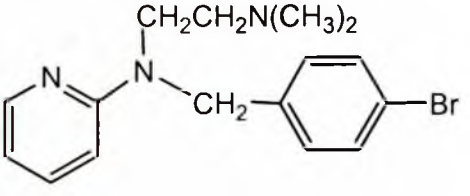


Anginin



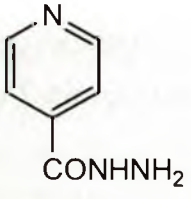
Este của ibuprofen và 2-piriđylmetanol

Trong số các thuốc kháng histamin có một số là dẫn xuất ở vị trí 2 của piriđin, phân tử của chúng đều chứa halogen. Thí dụ:

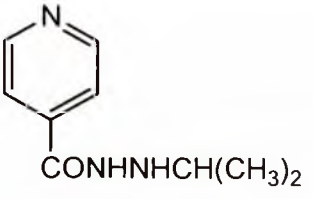


b) *Axit cacboxylic và dẫn xuất*

Một trong những chất kháng lao có hiệu lực cao là hidrazit của axit isonicotinic. Chất này có hiệu ứng phụ là chống trầm cảm, trên cơ sở đó người ta tìm ra iproniazit là một thuốc chống trầm cảm:

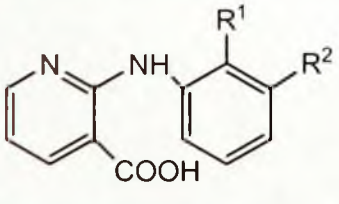


Hiđrazit isonicotinic



Iproniazit

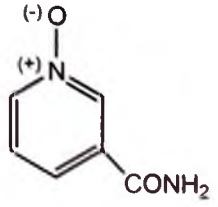
Một nhóm các thuốc giảm đau được điều chế từ axit 2-cloropiriđin-3-cacboxylic là axit niflumic, flunixin và clonixin:



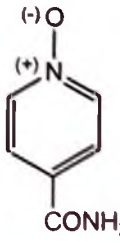
Axit niflumic	:	$R^1 = H$	$R^2 = CH_3$
Flunixin	:	$R^1 = CH_3$	$R^2 = CF_3$
Clonixin	:	$R^1 = CH_3$	$R^2 = Cl$

Nicotinamit *N*-oxit được dùng trong khi chiếu xạ các khối u, 4-axetamiđopiriđin *N*-oxit là chất kích thích thần kinh cơ.

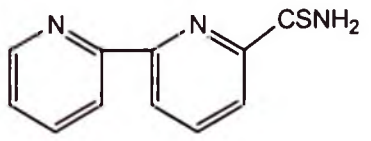
Đáng chú ý là 2,2'-bipiriđin-6-thiocacboxamit biểu hiện hoạt tính kháng ung thư.



Nicotinamit *N*-oxit



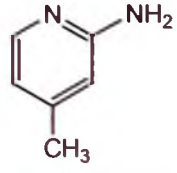
4-Axetamidopiriđin *N*-oxit



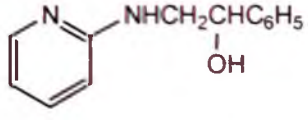
2,2'-Bipiriđin-6-thiocacboxamit

c) *Các dẫn xuất amino*

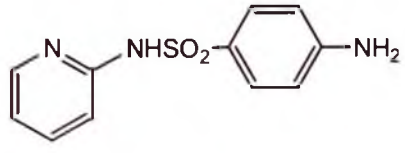
Các aminopiriđin và nhất là dẫn xuất của chúng được dùng làm dược phẩm, mà dược tính rất đa dạng. Thí dụ đơn giản là 2-amino-4-picolin có hoạt tính giảm đau, phenyramiđol được dùng trong điều trị bệnh thấp cơ, sunfapiriđin là thuốc trị khuẩn, salazosunfapiriđin có ứng dụng chữa bệnh rối loạn đường ruột:



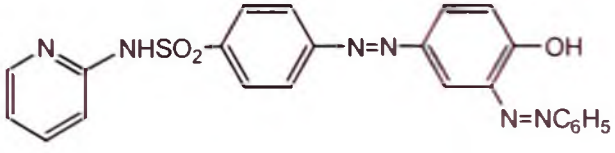
2-Amino-4-picolin



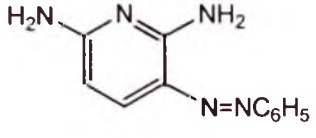
Phenyramiđol



Sunfapiriđin

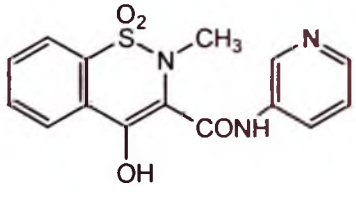


Salazosunfapiriđin

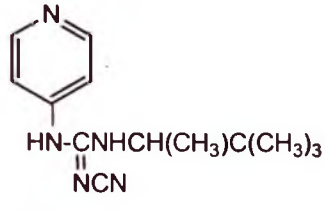


Phenylazopiriđin

Một hợp chất azo khác là **phenylazopiriđin** (tên đầy đủ: 2,6-điamino-3-phenylazopiriđin) được dùng làm thuốc giảm đau đường tiết niệu (dùng phối hợp với thuốc diệt khuẩn). Ngoài ra, trong lĩnh vực kháng viêm phải kể đến piroxicam và sau nữa trong lĩnh vực thuốc hạ huyết áp cần nêu trường hợp một dẫn xuất của 4-aminopiriđin (A) vì tính không độc của nó:



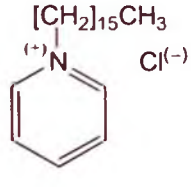
Piroxicam



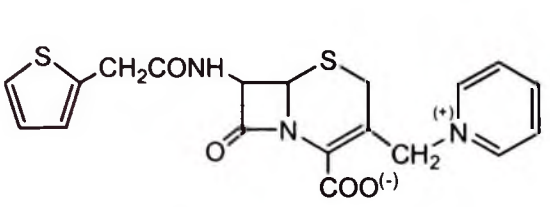
(A)

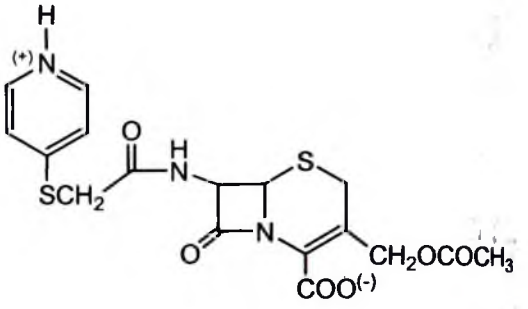
d) *Muối bậc bốn*

Một số muối bậc bốn có hoạt tính sinh học đáng lưu ý và được dùng trong thực tiễn. Chẳng hạn, xetylpiriđini clorua được dùng làm thuốc sát trùng miệng và họng:

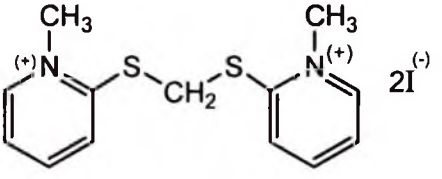


Hai chất cephalosporin tổng hợp sau đây đều chứa vòng piriđini và đều có hoạt tính kháng sinh:





Một hợp chất bậc bốn thuộc dãy bis(piriđini thio) được dùng làm thuốc chữa viêm loét dạ dày, có công thức cấu tạo như sau:



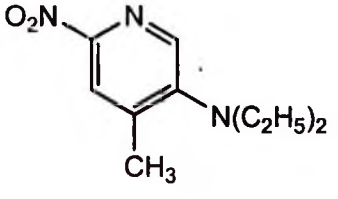
4.5.2.3 Các lĩnh vực ứng dụng khác

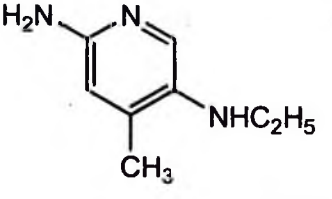
a) *Trong lĩnh vực polime*

2-Vinylpiriđin và 4-vinylpiriđin được dùng để tổng hợp các poli(vinylpiriđin) và đặc biệt để tổng hợp các copolime như vinylpiriđin/butađien/stiren, 4-vinylpiriđin/ankyl acrilat, ...

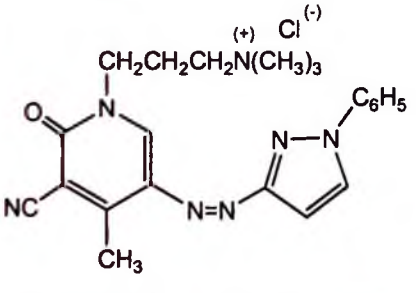
b) *Trong lĩnh vực phẩm nhuộm*

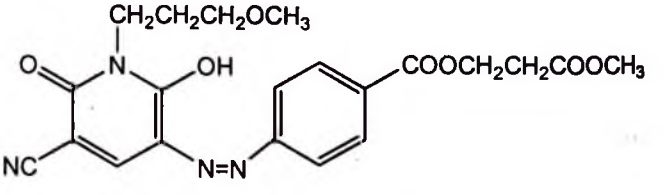
Một số dẫn xuất đơn giản của piriđin được dùng để nhuộm tóc các màu khác nhau. Thí dụ:





Các phẩm nhuộm azo dưới đây dùng để nhuộm tơ acrilic và tơ polieste:





c) *Trong lĩnh vực khai khoáng*

Các 4-ankyl-2-sunfanylpiriđin được dùng để tuyển quặng.

5 DẪN XUẤT BENZO CỦA DỊ VÒNG THƠM SÁU CẠNH CHỨA MỘT DỊ TỬ

5.1 PHẢN ỨNG CỦA CÁC VÒNG QUINOLIN VÀ ISOQUINOLIN

5.1.1 Phản ứng của nguyên tử nitrogen với tác nhân electrophin *198*
5.1.1.1 Nhận xét chung 198
5.1.1.2 Ảnh hưởng của nhóm thế đến tính bazơ 198
5.1.2 Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân electrophin *199*
5.1.2.1 Khả năng phản ứng và hướng thế electrophin 199
5.1.2.2 Phản ứng nitro hóa 199
5.1.2.3 Phản ứng sunfo hóa 200
5.1.2.4 Phản ứng halogen hóa 201
5.1.2.5 Các phản ứng electrophin khác 203
5.1.3 Phản ứng với tác nhân nucleophin *204*
5.1.3.1 Phản ứng thế nucleophin nguyên tử hidrogen 204
5.1.3.2 Phản ứng thế nucleophin nguyên tử halogen 206
5.1.4 Phản ứng với tác nhân gốc tự do *207*
5.1.4.1 Quinolin 207
5.1.4.2 Isoquinolin 209
5.1.5 Phản ứng với tác nhân oxi hóa và tác nhân khử *209*
5.1.5.1 Phản ứng oxi hóa 209
5.1.5.2 Phản ứng khử 211

5.2 PHẢN ỨNG CỦA CÁC DẪN XUẤT

5.2.1 Phản ứng của dẫn xuất hiđroxi và dẫn xuất amino *212*
5.2.1.1 Tautome hóa 212
5.2.1.2 Phản ứng của quinolon 213
5.2.1.3 Phản ứng của các quinolinol "thơm" 214
5.2.1.4 Phản ứng của các aminoquinolin 215
5.2.2 Phản ứng của ankylquinolin và ankylisoquinolin *215*
5.2.2.1 Phản ứng halogen hóa 215
5.2.2.2 Phản ứng ngưng tụ với anđehit thơm 216
5.2.2.3 Phản ứng với hợp chất cơ kim 216
5.2.2.4 Phản ứng oxi hóa nhóm metyl 217
5.2.3 Phản ứng của anđehit, xeton và axit cacboxylic *217*
5.2.3.1 Anđehit và xeton 217
5.2.3.2 Axit cacboxylic 218
5.2.4 Phản ứng của các muối bậc bốn quinolini và isoquinolini *220*
5.2.4.1 Tác dụng của bazơ kiềm 220
5.2.4.2 Tác dụng của một số tác nhân nucleophin khác 221
5.2.4.3 Phản ứng *Reissert* 222
5.2.5 Phản ứng của quinolin N-oxit và isoquinolin N-oxit *222*
5.2.5.1 Phản ứng nitro hóa 223
5.2.5.2 Phản ứng brom hóa 223
5.2.5.3 Phản ứng xiano hóa 224

5.3 TỔNG HỢP QUINOLIN VÀ ISOQUINOLIN

5.3.1 Quinolin *224*

5.3.1.1 Đi từ arylamin và hợp chất cacbonyl α,β-không no. Tổng hợp *Skraup* và tổng hợp *Doebner-von Miller* ... 225
5.3.1.2 Đi từ arylamin và hợp chất 1,3-đicacbonyl. Tổng hợp *Combes* ... 229
5.3.1.3 Đi từ *o*-axylanilin và hợp chất cacbonyl có nhóm α-metylen. Tổng hợp *Friedländer* ... 230
5.3.1.4 Đi từ isatin và hợp chất cacbonyl có nhóm α-metylen. Tổng hợp *Pfitzinger* ... 232
5.3.1.5 Đi từ bazơ *Schiff* thơm và ankin ... 233
5.3.1.6 Đi từ các dẫn xuất của inđole ... 233
5.3.2 Quinolon ... 234
5.3.2.1 Đi từ arylamin và β-xeto este. Tổng hợp *Conrad-Limpach* và *Knorr* ... 234
5.3.2.2 Đi từ dẫn xuất *o*-axyl- hoặc *o*-xiano- của *N*-axylanilin. Tổng hợp *Camps* ... 235
5.3.2.3 Đi từ axit antranilic và hợp chất cacbonyl có nhóm α-metylen. Tổng hợp *von Niementowski* ... 236
5.3.2.4 Đi từ một số dẫn xuất của axit α,β-không no ... 237
5.3.3 Isoquinolin ... 238
5.3.3.1 Đi từ *N*-axylaryletylamin. Tổng hợp *Bischler-Napieralski* ... 238
5.3.3.2 Đi từ *N*-axylaryletylamin chứa nhóm α-hiđroxi hoặc α-ankoxi. Tổng hợp *Pictet-Gams* ... 239
5.3.3.3 Đi từ 2-aryletylamin và anđehit. Tổng hợp *Pictet-Spengler* ... 240
5.3.3.4 Đi từ aminoaxetal và benzandehit. Tổng hợp *Pomeranz-Frisch* ... 241
5.3.3.5 Một số phương pháp khác ... 243
5.3.4 Isoquinolon ... 244
5.3.4.1 Đi từ isocoumarin ... 244
5.3.4.2 Đi từ điamoni homophtalat ... 244
5.3.4.3 Đi từ etyl α-phtalimidoaxetat ... 244

5.4 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP ACRIĐIN VÀ PHENANTRIĐIN

5.4.1 Phản ứng của acriđin và phenantriđin ... 245
5.4.1.1 Phản ứng của tác nhân electrophin vào nguyên tử nitrogen ... 245
5.4.1.2 Phản ứng thế electrophin ... 246
5.4.1.3 Phản ứng thế nucleophin ... 247
5.4.1.4 Phản ứng oxi hóa ... 247
5.4.1.5 Phản ứng khử ... 248
5.4.2 Tổng hợp acriđin và phenantriđin ... 248
5.4.2.1 Acriđin ... 248
5.4.2.2 Phenantriđin ... 250

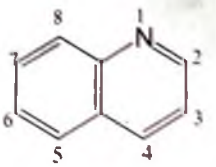
5.5 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP CÁC MUỐI BENZOPIRYLI VÀ XANTYLI

5.5.1 Phản ứng của các muối benzopiryli và xantyli ... 251
5.5.1.1 Tác dụng của tác nhân electrophin ... 251
5.5.1.2 Tác dụng của tác nhân nucleophin ... 252
5.5.1.3 Các phản ứng khử và oxi hóa ... 253
5.5.1.4 Phản ứng ngưng tụ của các ion 2- và 4-metylbenzopiryli ... 254
5.5.2 Tổng hợp muối 1-benzopiryli ... 254
5.5.2.1 Đi từ phenol hoạt động và 1,3-đixeton ... 254
5.5.2.2 Đi từ *o*-hiđroxiaxetophenon hoặc *o*-hiđroxibenzanđehit và xeton có nhóm metylen linh động ... 255
5.5.3 Tổng hợp muối xantyli ... 255
5.5.3.1 Đi từ diphenylmetan-2,2'-điol qua xanten và xanton ... 255
5.5.3.2 Đi từ phenol hoạt động và este format ... 255

5.6 CÁC DẪN XUẤT BENZO CỦA PIRIĐIN CÓ TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

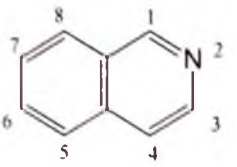
5.6.1 Các dẫn xuất có trong thiên nhiên ... 256
5.6.2 Các dẫn xuất có ứng dụng thực tiễn ... 257
5.6.2.1 Các chất diệt khuẩn, diệt nấm ... 257
5.6.2.2 Các sản phẩm thú y ... 258
5.6.2.3 Các dược phẩm ... 258
5.6.2.4 Phẩm nhuộm ... 259

Khi thay thế một nhóm =CH– trong vòng naphtalen bằng nguyên tử =N– ta được *quinolin* (hay benzo[*b*]piriđin hay 1-azanaphtalen) và *isoquinolin* (benzo[*c*]piriđin hay 2-azanaphtalen):



Quinolin

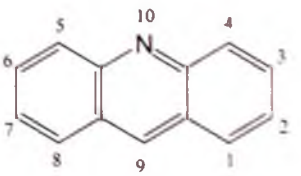
t_{nc} -15°C t_s 238°C



Isoquinolin

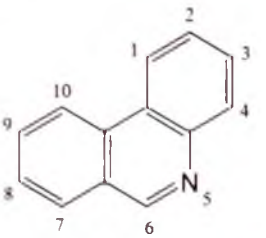
t_{nc} 24°C t_s 241°C

Sự thay thế tương tự ở vòng antraxen và phenantren cho ta nhiều azaantraxen và azaphenantren, mà tiêu biểu là *acriđin* (9-azaantraxen hay đibenzo[*b*,*e*]piriđin) và *phenantriđin* (9-azaphenantren hay đibenzo[*b*,*d*]piriđin):



Acriđin

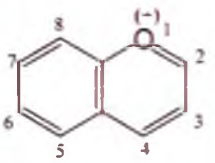
t_{nc} 110°C t_s 345°C



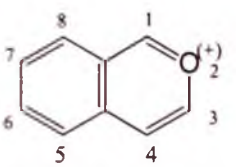
Phenantriđin

t_{nc} 107°C t_s 349°C

Nếu thay thế một nhóm =CH- trong vòng naphtalen bằng oxigen $=\overset{(+)}{O}-$ ta được *cation cromenyli* (hay benzo[*b*]piryli hay 1-benzopiryli) và *cation isocromenyli* (hay benzo[*c*]piryli hay 2-benzopiryli):



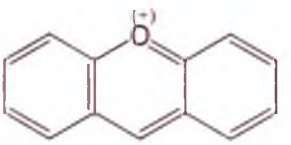
Cation cromenyli



Cation isocromenyli

Dẫn xuất 2-phenyl của ion cromenyli có tên là *ion flavyli*.

Sự thay thế =CH- ở vị trí 10 của antraxen bằng $=\overset{(+)}{O}-$ cho ta *ion xantyli* (đibenzopiryli):



Trong số các dẫn xuất benzo nêu trên, quan trọng nhất về mặt lí thuyết cũng như thực tiễn là quinolin và isoquinolin.

5.1 PHẢN ỨNG CỦA CÁC VÒNG QUINOLIN VÀ ISOQUINOLIN

Các phản ứng của quinolin và isoquinolin có những nét tương đồng với piriđin. Tuy nhiên, do có sự khác nhau về khả năng phản ứng giữa hai vòng benzen và piriđin nên trong một số phản ứng nhất định xảy ra sự cạnh tranh nhau giữa hai vòng này. Ngoài ra, cần lưu ý rằng hai vòng này có ảnh hưởng lẫn nhau.

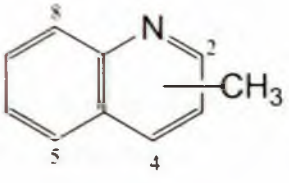
5.1.1 Phản ứng của nguyên tử nitrogen với tác nhân electrophin

5.1.1.1 Nhận xét chung

Cũng như piriđin, quinolin và isoquinolin là những bazơ với pK_a lần lượt là 4,94 và 5,40, tức là rất gần với pK_a của piriđin (5,23). Chúng có các phản ứng tương tự piriđin đối với axit mạnh, ankyl halogenua, axyl halogenua, axit *Lewis*, một số muối kim loại,... Chúng cũng tạo các muối bậc bốn và các *N*-oxit.

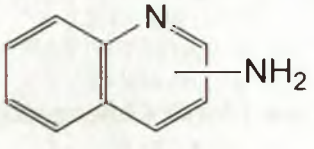
5.1.1.2 Ảnh hưởng của nhóm thế đến tính bazơ

Về tính bazơ, nhóm metyl ở phần dị vòng của quinolin làm tăng tính bazơ, nhất là các vị trí 2 và 4; trong khi nhóm đó ở phần vòng benzen làm giảm tính bazơ hoặc chỉ làm tăng ít hơn :



Vị trí CH_3 :	2-	3-	4-	5-	6-	7-	8-
pK_a :	5,41	5,14	5,20	4,62	4,92	5,08	4,60

Nhóm amino ở các vị trí 2 và 4 của quinolin cũng làm tăng mạnh tính bazơ tương tự ở dãy piriđin; còn ở các vị trí khác cũng làm tăng tính bazơ ở mức độ thấp hơn rõ rệt. Riêng nhóm 8-amino làm cho tính bazơ giảm mạnh do sự hình thành liên kết hiđrogen nội phân tử.



Vị trí NH_2 :	2-	3-	4-	5-	6-	7-	8-
pK_a :	7,34	4,95	9,17	5,51	5,62	6,65	3,93

Trong số các aminoisoquinolin, đồng phân 1-aminoisoquinolin có tính bazơ mạnh nhất với pK_a 7,62, còn 3-aminoisoquinolin là bazơ yếu nhất (pK_a 5,0).

Theo quy luật, nhóm nitro ở bất kì vị trí nào của quinolin và isoquinolin cũng làm giảm mạnh tính bazơ:

Vị trí nhóm NO_2 :	3-	4-	5-	6-	7-	8-
pK_a nitroquinolin :	1,03	-	2,73	2,76	2,44	2,59
pK_a nitroisoquinolin :	-	1,35	3,53	3,47	3,61	3,59

5.1.2 *Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân electrophin*

5.1.2.1. Khả năng phản ứng và hướng thế electrophin

Ta đã biết (xem 4.1.2.1) khả năng phản ứng thế electrophin của piriđin kém nhiều so với benzen. Vì vậy, có thể dự đoán rằng các phản ứng thế electrophin của quinolin và isoquinolin xảy ra ưu tiên vào vòng benzen ngưng tụ, cụ thể là vị trí 5 rồi đến vị trí 8, vì các vị trí này tương đương vị trí α của naphtalen. Một số kết quả thực nghiệm ghi ở bảng 5-1 xác nhận điều dự đoán này.

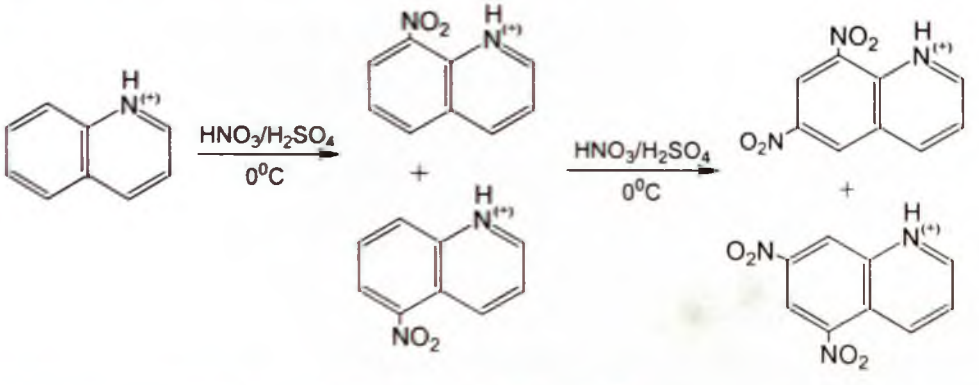
Bảng 5-1 Hướng thế electrophin chủ yếu của quinolin và isoquinolin

Tác nhân $E^{(+)}$	Điều kiện phản ứng	Sản phẩm chính
Quinolin :		
$NO_2^{(+)}$	HNO_3, H_2SO_4, 0°C	5- và 8- (1:1)
$Br^{(+)}$	Br_2, $AlCl_3$, 80°C	5- và 8-
$D^{(+)}$	70% D_2SO_4, 150°C	8-
Isoquinolin		
$NO_2^{(+)}$	HNO_3, H_2SO_4, 0°C	5- và 8- (9:1)
$Br^{(+)}$	Br_2, $AlCl_3$, 75°C	5-
$D^{(+)}$	90% D_2SO_4, 180°C	5-

Mặc dù các phản ứng của quinolin và isoquinolin xảy ra chủ yếu ở các vị trí 5 và 8, song do ảnh hưởng của nguyên tử nitrogen ở phía vòng piriđin khả năng phản ứng của các vị trí này vẫn còn kém nhiều so với một vị trí của chính benzen. Điều này biểu hiện ở các giá trị yếu tố tốc độ phần (*f*). Nếu coi *f* của benzen là 1, thì *f* ở C_5 của quinolin là 4.10^{-7}, còn *f* cũng ở vị trí 5 của isoquinolin là 9.10^{-6}.

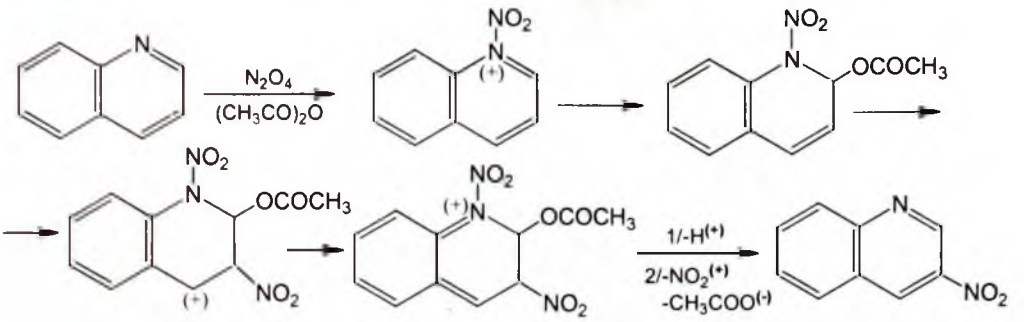
5.1.2.2 Phản ứng nitro hóa

Axit nitric và axit sunfuric ở 0°C tác dụng với **quinolin** cho hỗn hợp 5-nitro- và 8-nitroquinolin với tỉ lệ ngang nhau; động học cho thấy chính cation quinolini tham gia phản ứng. Nitro hóa trong những điều kiện khắc nghiệt hơn cho hỗn hợp 5,7-đinitro- và 6,8-đinitroquinolin:



Nếu nitro hóa mononitroquinolin bằng KNO_3/H_2SO_4 trong ống hàn kín ở 130 - 140°C, từ 6-nitroquinolin thu được hỗn hợp 5,6-đinitro- và 6,8-đinitroquinolin, còn từ 7-nitroquinolin thu được 5,7-đinitro- và 7,8-đinitroquinolin. Kết quả này cho thấy sự ưu tiên nitro hóa các vị trí 5 và 8.

Đáng chú ý là khi nitro hóa quinolin bằng N_2O_4 trong anhidrit axetic sinh ra 3-nitroquinolin, song hiệu suất rất thấp (~6%). Ngoài ra, còn một lượng nhỏ (~0,6%) các đồng phân 6- và 8-nitroquinolin. Rất có thể phản ứng này xảy ra qua giai đoạn cộng như được trình bày ở sơ đồ dưới đây:

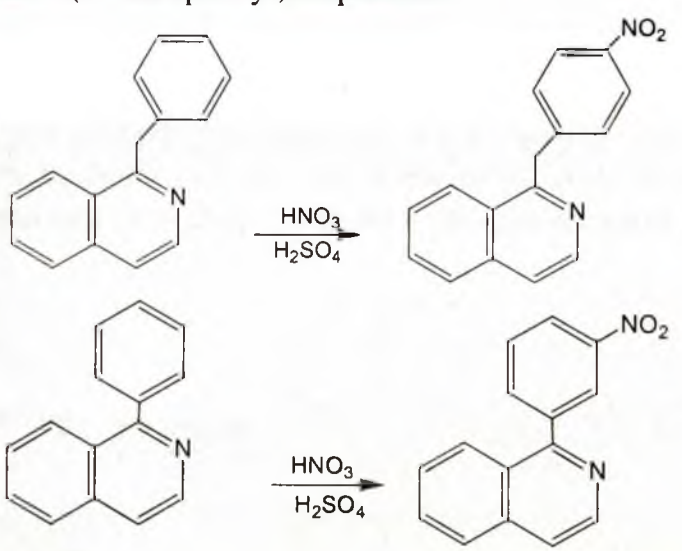


Nếu dùng chất nitro hóa là $Ti(NO_3)_4$ trong CCl_4 sẽ được 3-nitroquinolin (87%) và 8-nitroquinolin (10%), còn nếu dùng $Zr(NO_3)_4$ sẽ được 7-nitroquinolin (90%).

Nhóm metyl ở vị trí 5 và vị trí 7 của vòng quinolin định hướng *ortho/para* rõ rệt. Vì vậy, khi nitro hóa 5-metylquinolin phản ứng xảy ra ở các vị trí 6 và 8, còn 7-metylquinolin chỉ cho dẫn xuất 8-nitro.

Isoquinolin với axit nitric và axit sunfuric ở nhiệt độ phòng cho hỗn hợp 5-nitroisoquinolin và 8-nitroisoquinolin với tỉ lệ 9 : 1; song ở nhiệt độ cao hơn tỉ lệ đồng phân 8-nitro sẽ tăng nhẹ. Khảo sát bằng động học cho thấy ở 25°C, chính cation isoquinolini tham gia phản ứng với tốc độ $13{,}9.10^{-2}$ *l* . $mol^{-1}.min^{-1}$.

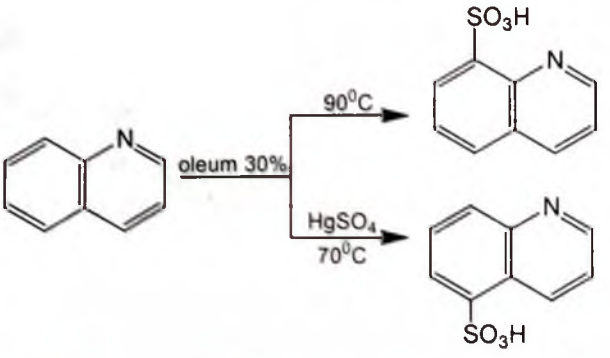
Lí thú là, nitro hóa 1-benzylisoquinolin cho 1-(4'-nitrobenzyl)isoquinolin còn 1-phenylisoquinolin cho 1-(3'-nitrophenyl)isoquinolin:



5.1.2.3 Phản ứng sunfo hóa

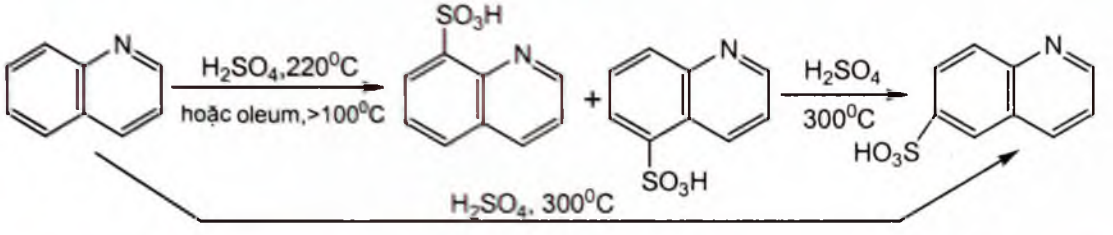
Tùy theo điều kiện thực nghiệm, phản ứng sunfo hóa quinolin cho những sản phẩm khác nhau, song đều là những dẫn xuất sunfonic ở phía vòng benzen.

Oleum 30% ở 90°C sunfo hóa **quinolin** ở vị trí 8; cũng oleum ở 170°C có mặt $HgSO_4$ lại cho axit quinolin-5-sunfonic:



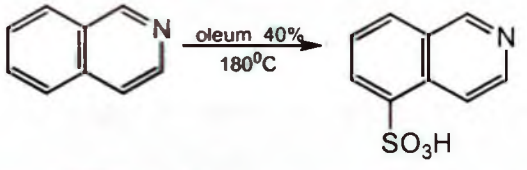
Sunfo hóa bằng axit sunfuric ở 220°C xảy ra chủ yếu ở vị trí 8 và một ít ở vị trí 5. Trái lại, sunfo hóa bằng oleum ở trên 100°C lại xảy ra chủ yếu ở vị trí 5 và một phần nhỏ ở vị trí 8.

Đáng chú ý là nếu sunfo hóa quinolin ở nhiệt độ cao (~300°C) hoặc đun nóng các axit 5- và 8-sunfonic với axit sunfuric sẽ sinh ra axit quinolin-6-sunfonic bền về nhiệt động học:



Hiện tượng trên tương tự như quan hệ về tính chất giữa các axit naphtalen-1-sunfonic và naphtalen-2-sunfonic.

Isoquinolin tham gia phản ứng sunfo hóa dễ hơn quinolin. Ở nhiệt độ khoảng 180°C, oleum 40% sunfo hóa isoquinolin cho sản phẩm chính là axit isoquinolin-5-sunfonic:

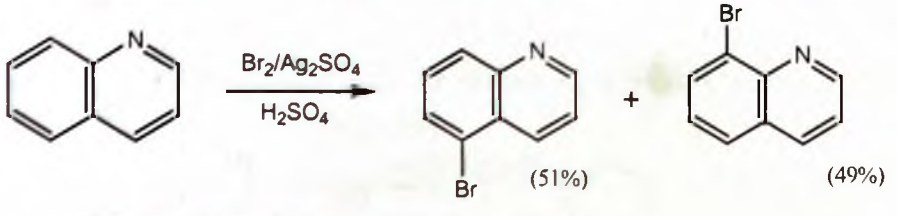


Ở nhiệt độ cao (khoảng 300°C) sinh ra axit isoquinolin-5-sunfonic với hiệu suất trung bình cùng với một lượng axit isoquinolin-8-sunfonic.

5.1.2.4 Phản ứng halogen hóa

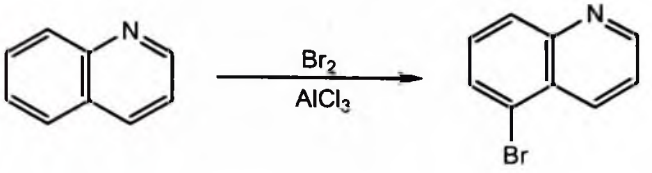
Phản ứng halogen hóa quinolin và isoquinolin diễn ra khá phức tạp, vì tùy theo điều kiện thực hiện mà cơ chế phản ứng có thể khác nhau, do đó tạo thành các sản phẩm thế khác nhau.

Quinolin tác dụng với brom và bạc sunfat trong dung dịch axit sunfuric cho 5-bromo- và 8-bromoquinolin với tỉ lệ mol gần bằng nhau và đạt hiệu suất cao:



Clo và iot cũng tác dụng tương tự như brom.

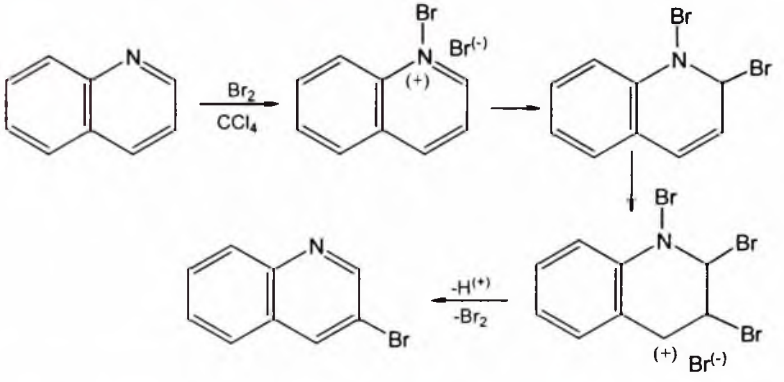
Nếu brom hóa quinolin có mặt $AlCl_3$, phản ứng chỉ xảy ra ở vị trí 5:



Điều này được giải thích bằng sự tạo thành phức giữa =N– và $AlCl_3$ cản trở sự brom hóa ở vị trí 8.

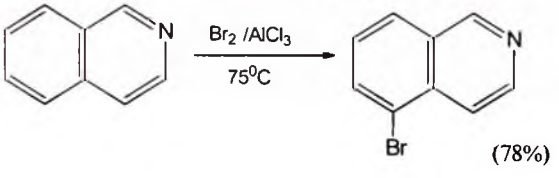
Các phản ứng brom hóa trên xảy ra theo cơ chế electrophin.

Trái lại, khi cho dư brom vào quinolin trong CCl_4 sẽ sinh ra 3-bromoquinolin với hiệu suất cao theo một cơ chế cộng-tách như sau:



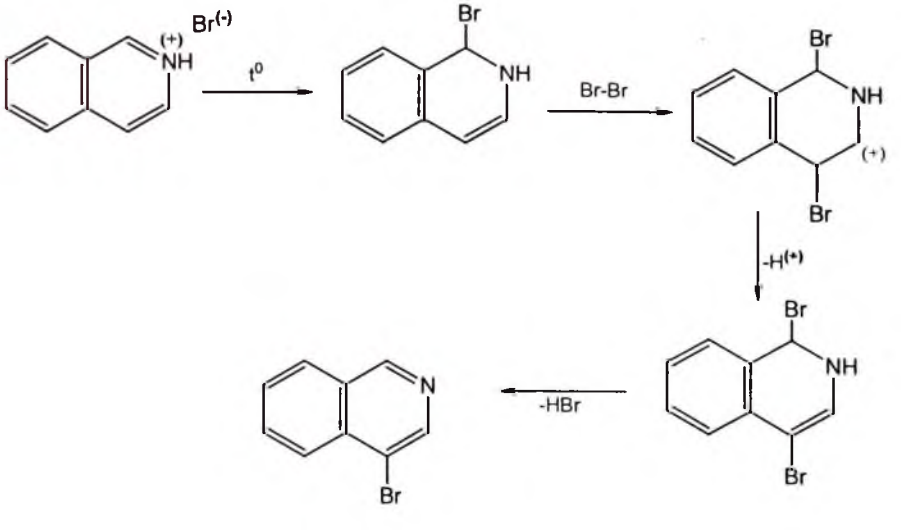
Phản ứng clo hóa ở vị trí 3 của quinolin theo cơ chế cộng-tách chỉ xảy ra ở nhiệt độ dưới 100°C và cho hiệu suất thấp.

Isoquinolin tác dụng với $AlCl_3$ (hoặc $H^{(+)}$) và brom cho 5-bromoisoquinolin :



Sản phẩm trung gian của phản ứng là ion $=\overset{(+)}{\underset{|}{N}}\text{-}\overset{(-)}{AlCl_3}$.

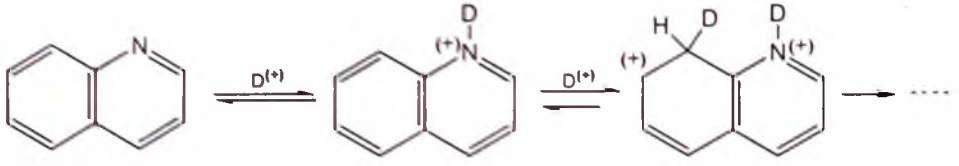
Đun nóng isoquinolini hiđroclorua với brom hoặc brom trong S_2Cl_2 sinh ra 4-bromoisoquinolin theo cơ chế cộng-tách:



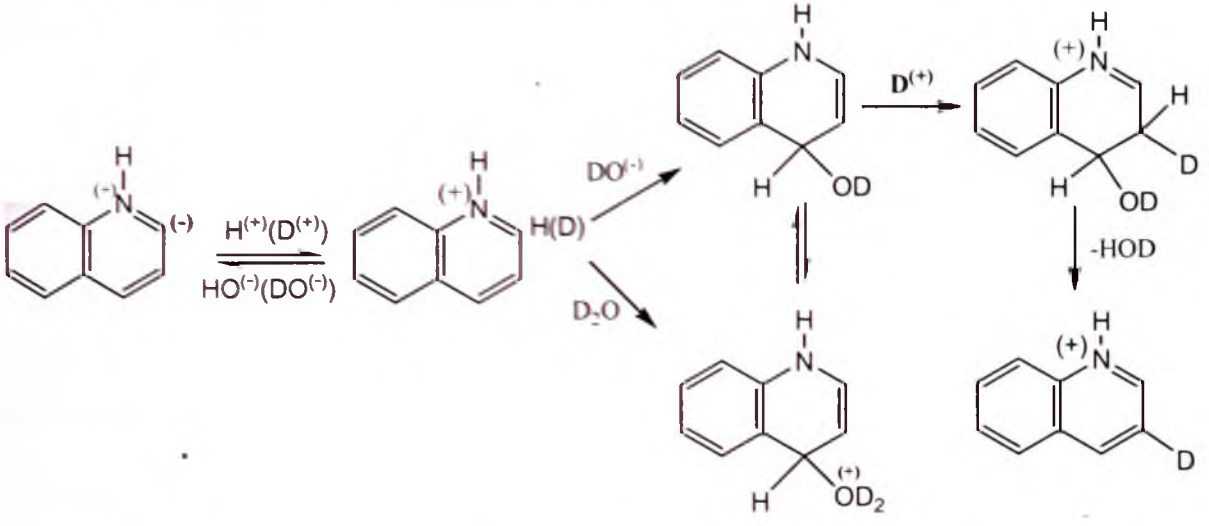
5.1.2.5 Các phản ứng electrophin khác

a) *Trao đổi H/D ở cacbon*

Quinolin trong D_2SO_4 đặc (50 - 90%) ở 180°C, trao đổi đeuteri trước hết ở vị trí 8, sau đến các vị trí 5 và 6:



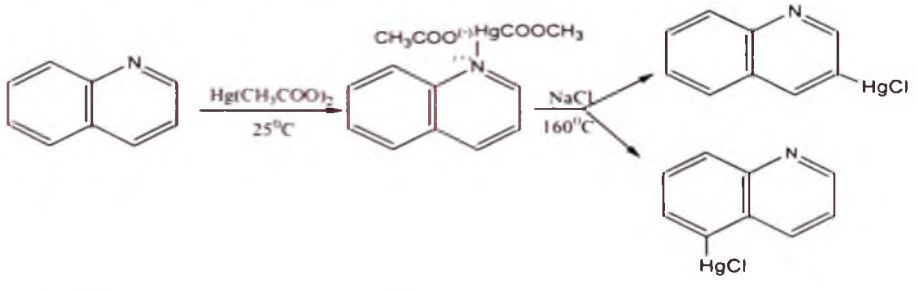
Trong điều kiện nồng độ axit thấp hơn (axit 40%) ở 245°C, sự trao đổi xảy ra ở vị trí 2; nếu tăng dần nồng độ axit thì sự trao đổi xảy ra ở các vị trí 3, 8, 5 và sau cùng là 6 và 7:



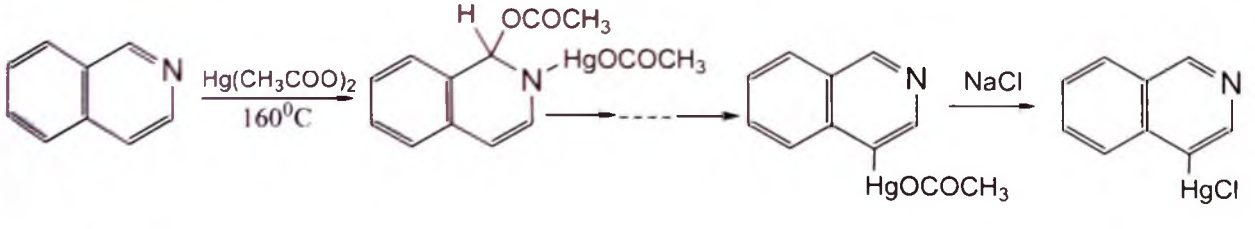
Isoquinolin ở 180°C với độ axit cao (90% axit) trao đổi chủ yếu ở vị trí 5, còn ở 245°C với độ axit thấp hơn (40% axit) lại trao đổi ở vị trí 1 và 4 theo cơ chế tương tự sự trao đổi ở vị trí 2 của quinolin.

b) *Thủy ngân hóa*

Ở nhiệt độ phòng, **quinolin** bị thủy ngân hóa ở nguyên tử nitrogen bởi thủy ngân axetat. Ở nhiệt độ 160°C, phản ứng xảy ra ở vị trí 3 hoặc 8:



Isoquinolin bị thủy ngân hóa ở vị trí 4 bởi thủy ngân axetat theo cơ chế cộng-tách:



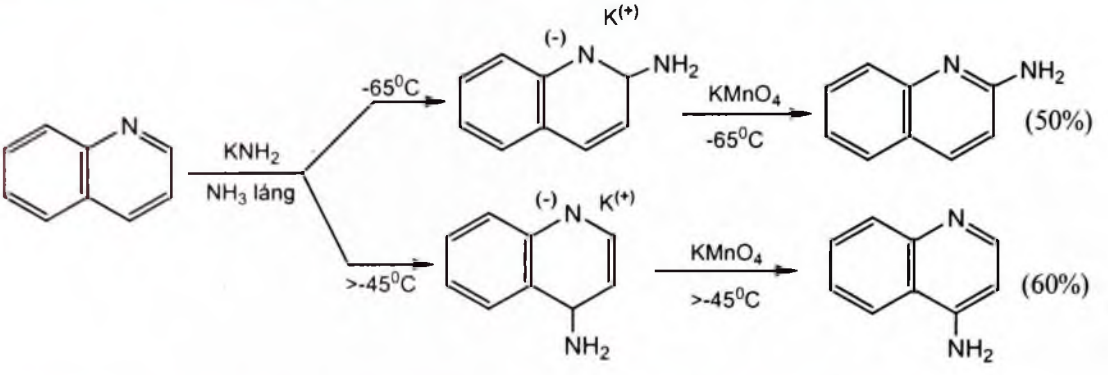
5.1.3 Phản ứng với tác nhân nucleophin

5.1.3.1 Phản ứng thế nucleophin nguyên tử hiđrogen

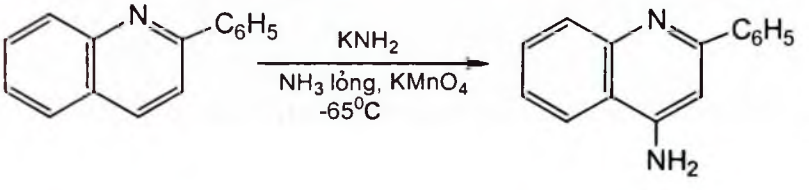
Các phản ứng này dễ xảy ra ở vị trí 2 (hoặc vị trí 4) của quinolin và ở vị trí 1 của isoquinolin.

a) *Amin hóa*

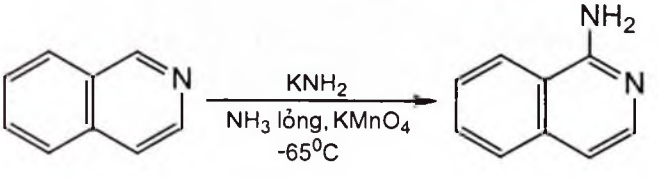
Phản ứng amin hóa quinolin (và isoquinolin) bằng amiđua kiềm (phản ứng *Chichibabin*) xảy ra theo cơ chế cộng-tách tương tự ở dãy piriđin (xem 4.1.3.1). Phản ứng ở vị trí 2 và vị trí 4 của quinolin dễ xảy ra hơn ở các vị trí tương ứng của piriđin vì sản phẩm cộng trung gian được ổn định hơn nhờ có nhóm benzo ngưng tụ. Phản ứng giữa KNH_2 và quinolin ở -65°C cho 2-aminoquinolin, song ở trên -45°C lại cho 4-aminoquinolin:



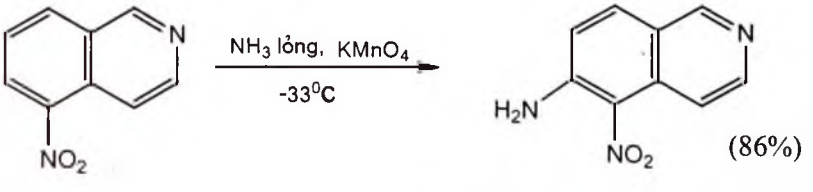
Nếu vị trí 2 đã bị chiếm, chẳng hạn 2-phenylquinolin, phản ứng chỉ xảy ra ở vị trí 4:



Isoquinolin bị amin hóa ở vị trí 1 trong cùng điều kiện phản ứng như quinolin:

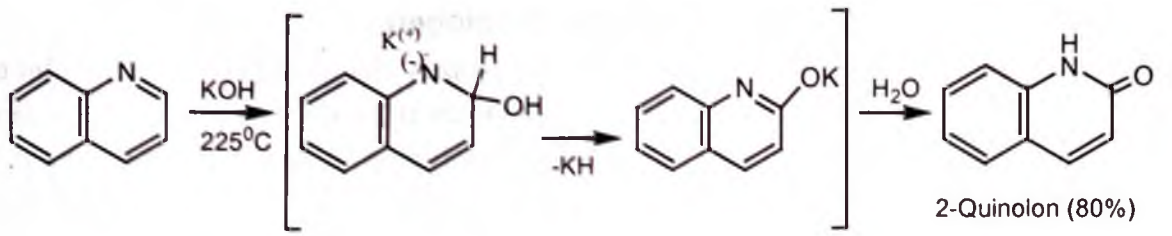


Phản ứng amin hóa có thể xảy ra ở vòng benzen ngưng tụ, nếu trong vòng đó có nhóm hút electron mạnh như nhóm NO_2:

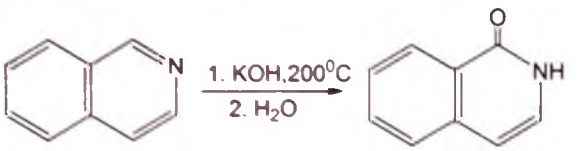


b) *Hiđroxi hóa*

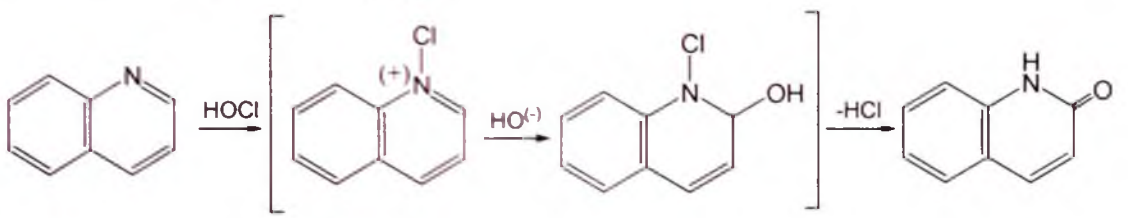
Ở 225°C, **quinolin** tác dụng với KOH hoặc BaO khan tạo thành *2-quinolon* hay còn gọi là *cacbostiril* (dạng tautome bền của 2-hiđroxiquinolin) đồng thời giải phóng hiđrogen:



Trong điều kiện tương tự như trên, isoquinolin cho 1-isoquinolon hay là isocacbostiril:

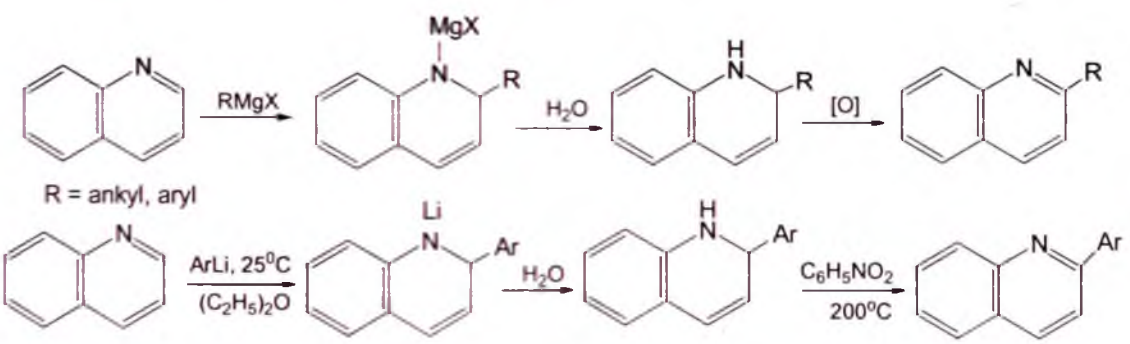


Đáng chú ý là có thể chuyển quinolin thành 2-quinolon bằng cách cho tác dụng với HOCl; khi ấy cation $Cl^{(+)}$ tấn công nguyên tử nitrogen:

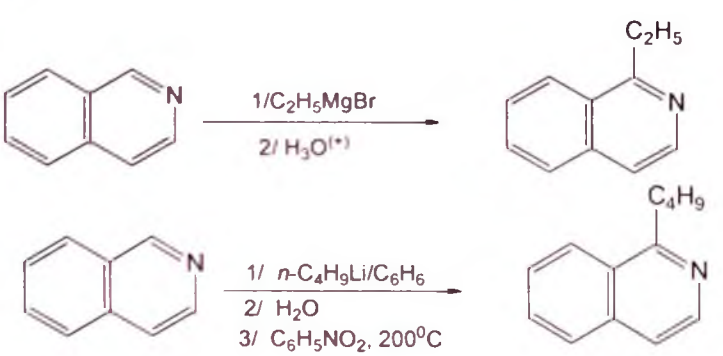


c) *Ankyl hóa và aryl hóa*

Quinolin tác dụng với hợp chất cơ magie và hợp chất cơ lithi, sau khi thủy phân và oxi hóa êm dịu thu được 2-ankyl- hoặc 2-arylquinolin:

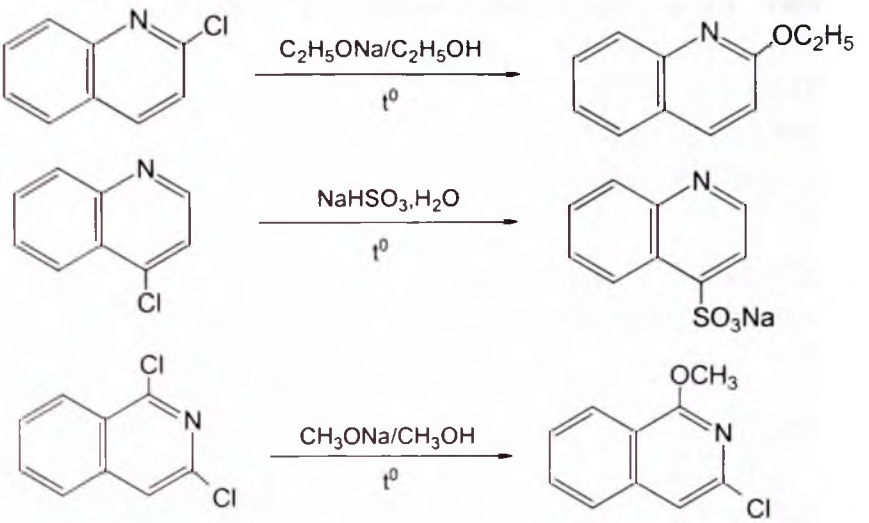


Isoquinolin cũng tham gia các phản ứng tương tự quinolin, song phản ứng xảy ra ở vị trí 1. Thí dụ:



5.1.3.2 Phản ứng thế nucleophin nguyên tử halogen

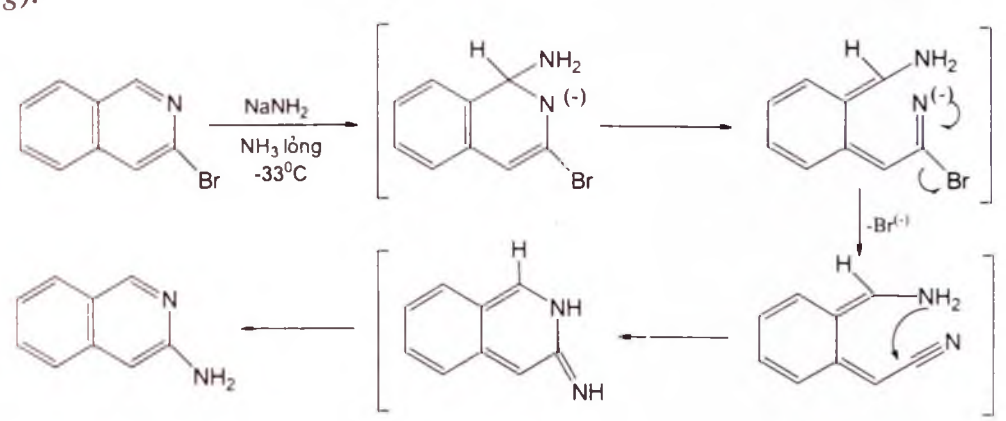
Tất cả các nguyên tử halogen ở phần vòng benzen của quinolin và isoquinolin cùng với nguyên tử 3-halogen của vòng quinolin và nguyên tử 4-halogen của vòng isoquinolin đều có khả năng phản ứng kém (đối với tác nhân nucleophin) tương tự các halobenzen. Trái lại, 2- và 4-haloquinolin cũng như 1-haloisoquinolin lại có khả năng rất cao đối với tác nhân nucleophin:



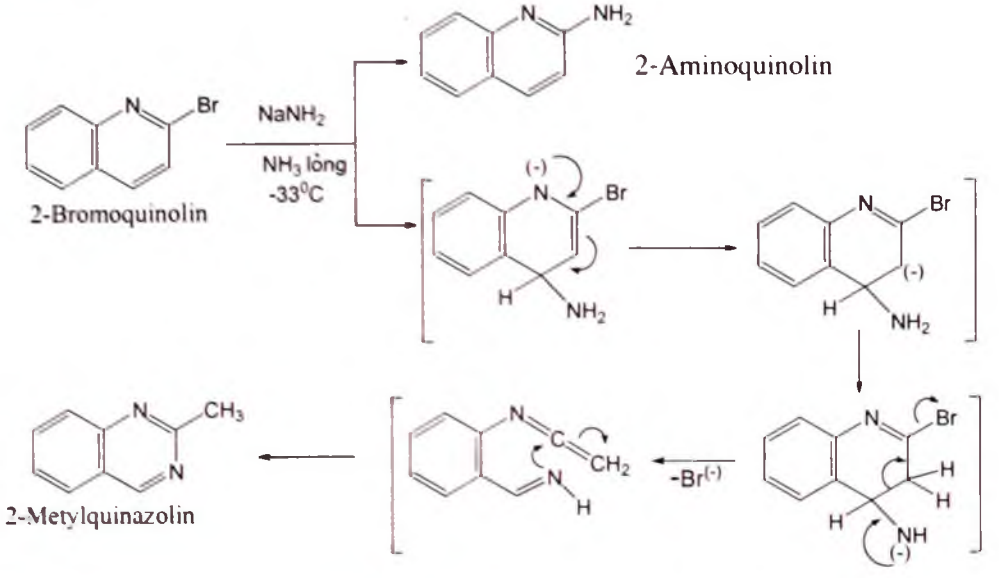
Khảo sát động học cho thấy tốc độ phản ứng với C_2H_5ONa/C_2H_5OH ở 20^0C xấp xỉ bằng nhau đối với 2- và 4-cloroquinolin và 1-cloroisoquinolin, song lại cao hơn khoảng 5000 lần so với 3-cloroisoquinolin:

Hợp chất	Hằng số tốc độ k ($l.mol^{-1}.s^{-1}$)
2-Cloroquinolin	$6,3.10^{-7}$
4-Cloroquinolin	$6,5.10^{-7}$
1-Cloroisoquinolin	$6,9.10^{-7}$
3-Cloroisoquinolin	$1,2.10^{-11}$

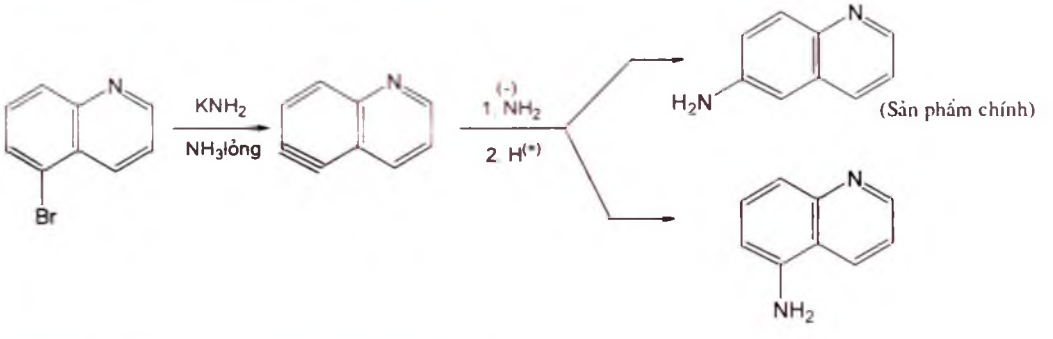
Các 3-haloisoquinolin tuy có khả năng phản ứng kém, song nếu có mặt $NaNH_2$ trong NH_3 lỏng nguyên tử brom của 3-bromoisoquinolin có thể được thay thế bằng nhóm NH_2 theo một cơ chế phức tạp gọi là ANRORC (từ những chữ cái đầu của *Addition of Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure*, có nghĩa là *cộng nucleophin, mở vòng và đóng vòng*):



Trong những điều kiện thực nghiệm như trên, 2-bromoquinolin cũng tham gia phản ứng theo một cơ chế tương tự. Khi ấy sinh ra hai sản phẩm: *một là* sản phẩm thế Br bằng NH_2 (tức là 2-aminoquinolin) và *hai là* sản phẩm theo cơ chế ANRORC có tên là 2-metylquinazolin:



Đối với 5-bromoquinolin, phản ứng với KNH_2/NH_3 lỏng xảy ra theo cơ chế tách-cộng tạo thành một hỗn hợp gồm 5-amino- và 6-aminoquinolin (sản phẩm chiếm ưu thế):



5.1.4 Phản ứng với tác nhân gốc tự do

5.1.4.1 Quinolin

Các phản ứng thế của quinolin theo cơ chế gốc bởi các gốc phenyl và metyl trong điều kiện không axit xảy ra ở hầu khắp các vị trí của hệ vòng với sự ưu tiên vào vị trí 8. Trong môi trường axit, các vị trí 2 và 4 được ưu tiên và với mức độ ngang nhau; bên cạnh đó còn sinh ra một lượng đáng kể sản phẩm 2,4-điankylquinolin (xem Bảng 5-2).

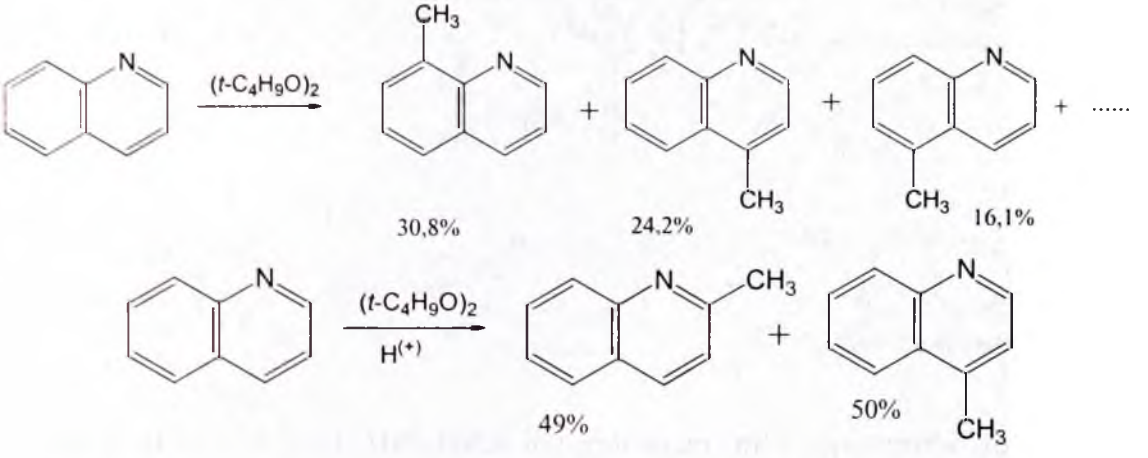
Bảng 5-2 Sự phân bố sản phẩm thế gốc tự do ở quinolin

Gốc tự do	Nguồn gốc tạo ra gốc tự do	Vị trí và % sản phẩm						
		2-	3-	4-	5-	6-	7-	8-
$C_6H_5^{\cdot}$	Không axit, $(C_6H_5COO)_2$	11	6	18	22	5,5	5,5	32
$C_6H_5^{\cdot}$	Axit, $(C_6H_5COO)_2$	35	a	38	8	a	a	13

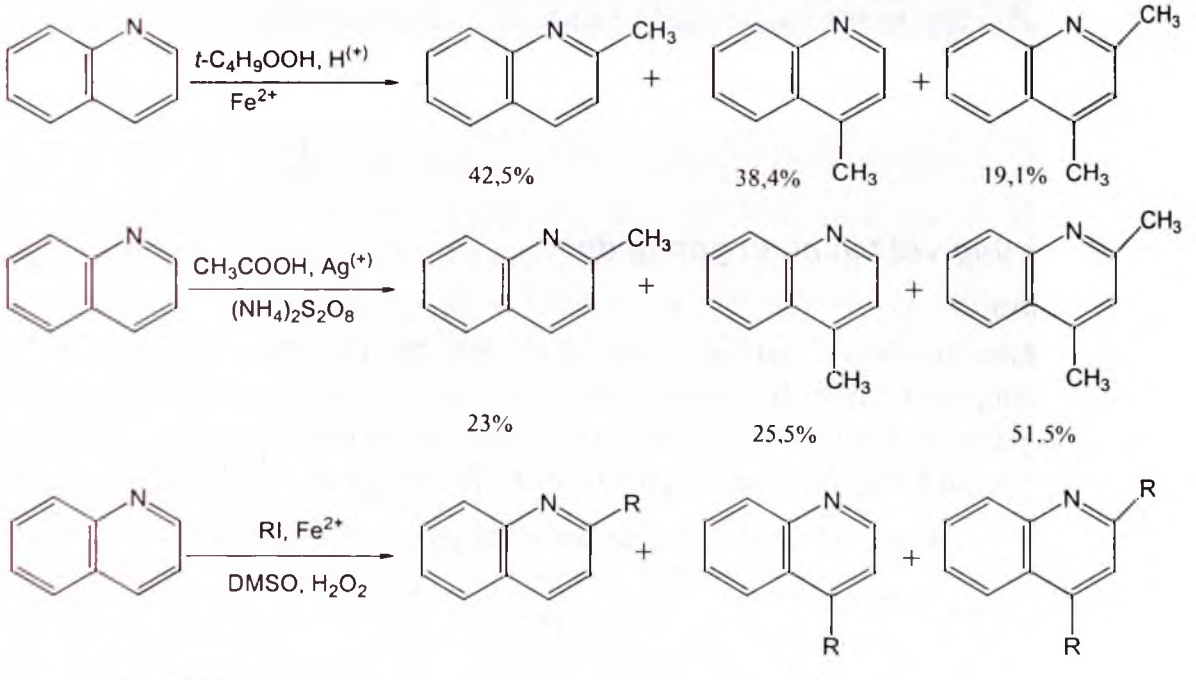
Gốc tự do	Nguồn gốc tạo ra gốc tự do	Vị trí và % sản phẩm						
$CH_3^{\cdot}$	Không axit, $(t\text{-}C_4H_9O)_2$	10,2	b	24,2	16,1	b	b	30, 8
$CH_3^{\cdot}$	Axit, $(t\text{-}C_4H_9O)_2$	49	-	50	-	-	-	-

a Tổng cộng các đồng phân 3-, 6- và 7- là 6%. b Tổng cộng các đồng phân 3-, 6- và 7- là 18,7%.

Thí dụ:



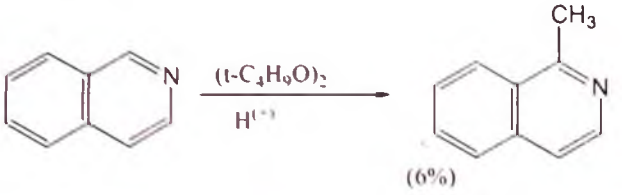
Trong trường hợp các phản ứng *Minisci* (xem thêm 4.1.4.2) hướng của phản ứng không khác mấy so với các phản ứng trong môi trường axit, tức là tạo ra các sản phẩm thế ở các vị trí 2 và 4 và 2,4. Tuy nhiên, hiệu suất chung của các phản ứng là cao, và tỉ lệ phần trăm của sản phẩm 2,4-hai lần thế cũng tăng cao. Thí dụ:



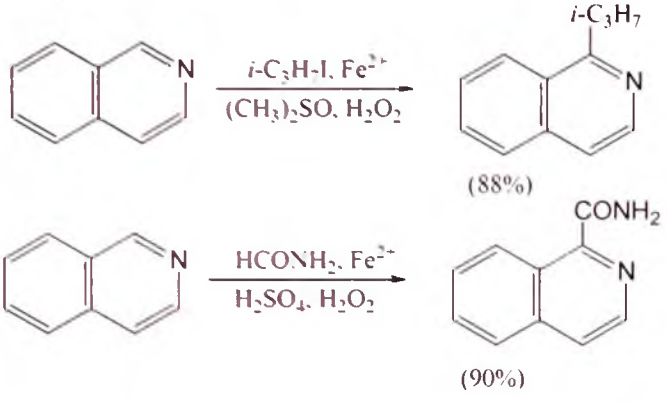
R = n-C_3H_7	36%	39%	25%
R = i-C_3H_7	25%	36%	39%

5.1.4.2 Isoquinolin

Phản ứng ankyl hóa isoquinolin trong môi trường axit xảy ra hầu như chỉ ở vị trí 1, nhiều phản ứng trong môi trường không axit cũng như vậy. Tuy nhiên, hiệu suất của các phản ứng này rất thấp. Thí dụ:



Trái lại, các phản ứng *Minisci* của isoquinolin lại cho hiệu suất cao. Thí dụ:



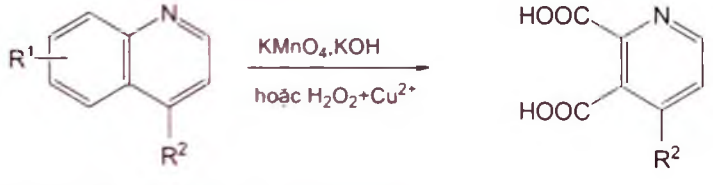
5.1.5 Phản ứng với tác nhân oxi hóa và tác nhân khử

Ta biết rằng so với benzen thì piriđin khó bị oxi hóa hơn và ngược lại dễ bị khử hơn (xem 4.1.5). Hiện tượng này cũng biểu hiện ở tính chất của quinolin và isoquinolin đối với các tác nhân oxi hóa và khử.

5.1.5.1 Phản ứng oxi hóa

a) Sự oxi hóa cắt mạch đối với **quinolin** và dẫn xuất là những quá trình phức tạp, có thể làm mở vòng cacboxiclic hoặc dị vòng.

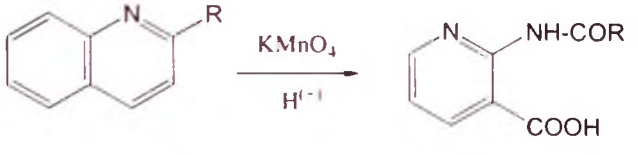
Bản thân quinolin và các ankylquinolin có nhóm ankyl ở vòng cacboxiclic bị oxi hóa tạo thành axit piriđin-2,3-đicacboxylic (hay axit quinolinic). 4-Metylquinolin (hay lepiđin) bị oxi hóa tương tự cho axit 4-metylquinolinic:



R^1 = H hoặc ankyl ở các vị trí 5, 6, 7 hoặc 8.

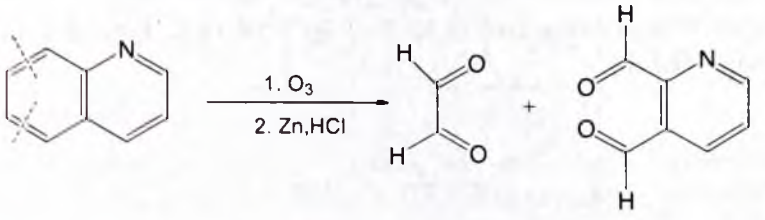
R^2 = H hoặc metyl.

2-Ankylquinolin và 2-arylquinolin bị oxi hóa bởi $KMnO_4/H^{(+)}$ làm mở vòng piriđin theo sơ đồ phản ứng sau:



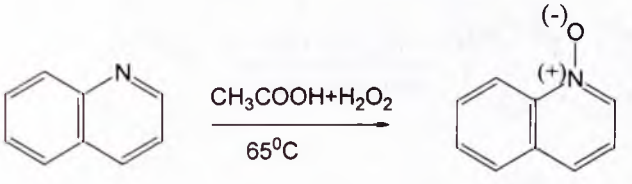
R = ankyl hoặc aryl.

Phản ứng ozon phân quinolin xảy ra ở các liên kết 5-6 và 7-8 nhanh hơn hẳn ở các liên kết 3-4 và 8a-4a, cho nên ozon phân quinolin sinh ra piriđin-2,3-đicacbanđehit và glioxal:



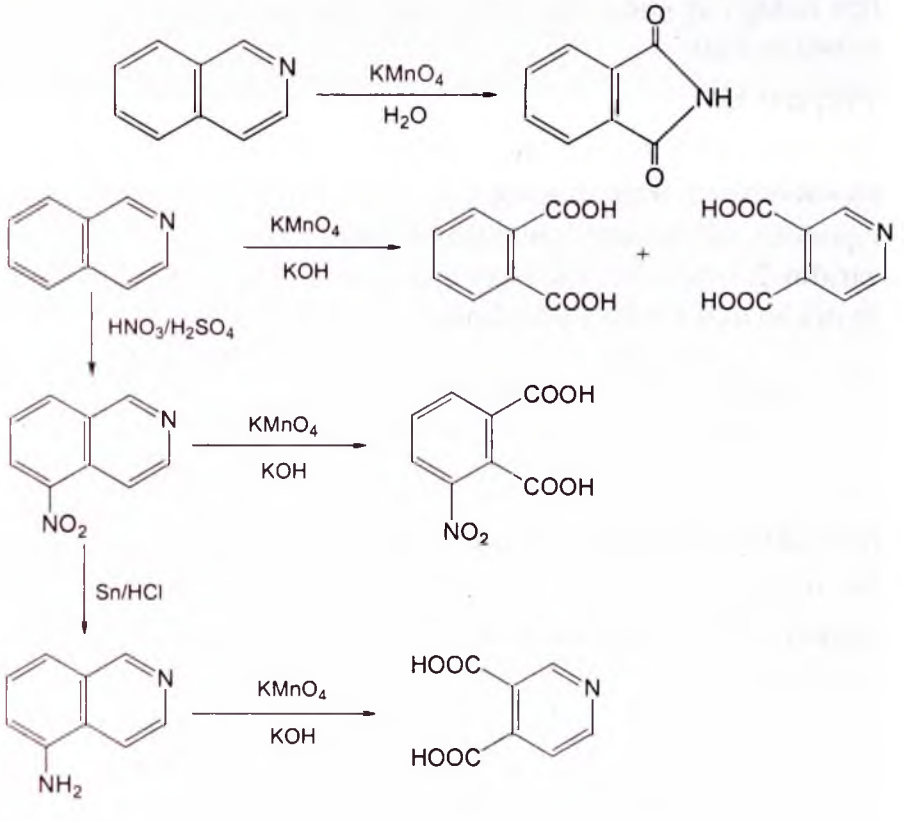
Tương tự như vậy, ozon phân 5,8-đimetylquinolin sinh ra 2,3-điaxetylpiriđin và glioxal.

Giống như piriđin, khi có tác dụng của axit percacboxylic quinolin được chuyển thành quinolin *N*-oxit:

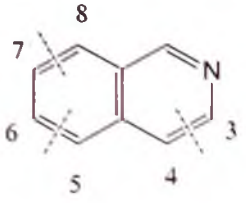


(95%)

b) Phản ứng oxi hóa **isoquinolin** có thể xảy ra ở phía vòng cacboxiclic hoặc dị vòng. Dung dịch $KMnO_4$ trong môi trường trung tính oxi hóa mở vòng piriđin; trong khi đó dung dịch $KMnO_4$ trong kiềm có thể oxi hóa mở vòng này hay vòng kia với xác suất tương đương nhau. Đưa nhóm NO_2 vào vị trí 5 (vòng benzen) làm cho phản ứng chỉ xảy ra ở phía vòng piriđin; trái lại, nhóm NH_2 ở vị trí đó lại làm cho phản ứng chỉ xảy ra ở phía vòng benzen:



Trong phản ứng ozon phân isoquinolin, các liên kết 3-4, 5-6 và 7-8 bị ưu tiên tấn công, đó là một dẫn chứng hóa học về sự khu trú của các liên kết kép trong vòng:

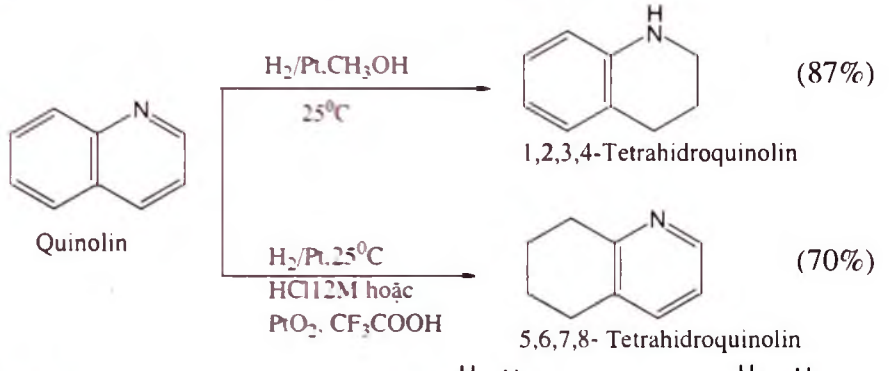


Khi có tác dụng của peraxit cacboxylic, isoquinolin được chuyển hóa thành isoquinolin *N*-oxit.

5.1.5.2 Phản ứng khử

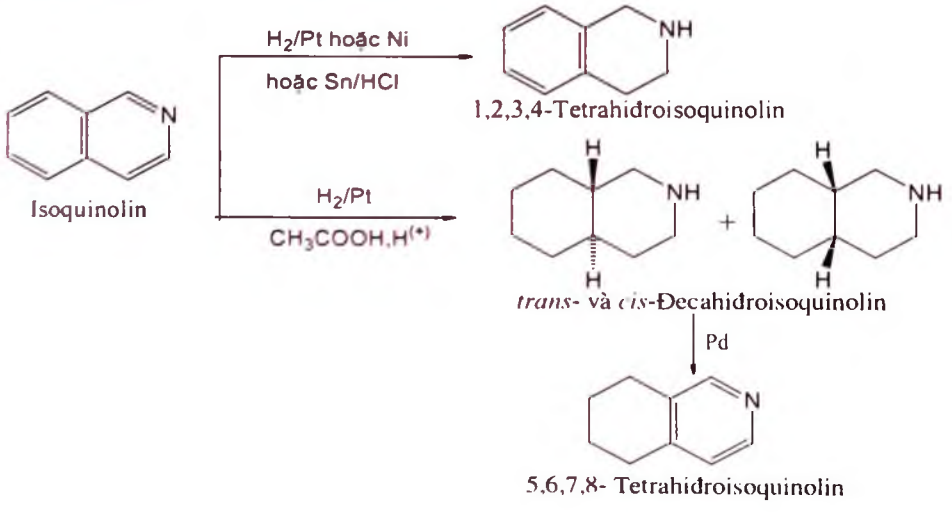
a) *Khử bằng hiđrogen trên chất xúc tác kim loại*

Quinolin có thể bị hiđrogen hóa chỉ ở dị vòng (tạo thành 1,2,3,4-tetrahiđroquinolin) hoặc chỉ ở vòng benzen (tạo thành 5,6,7,8-tetrahiđroquinolin) hoặc toàn bộ phân tử (tạo thành đecahiđroquinolin) tùy theo điều kiện phản ứng:



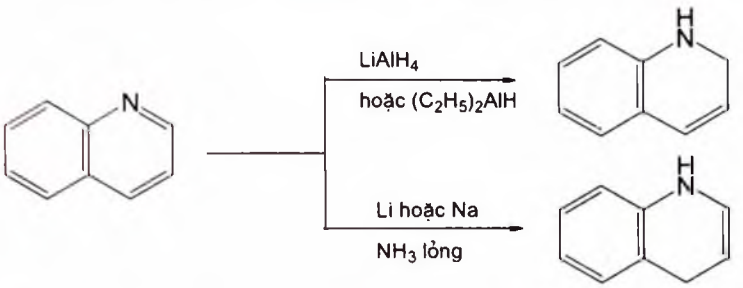
trans- và *cis*-Đecahiđroquinolin; *trans* : *cis* = 4 : 1

Mặc dù khó bị khử hơn quinolin, **isoquinolin** có thể bị hiđrogen hóa thành 1,2,3,4-tetrahiđroisoquinolin và đecahiđroisoquinolin :

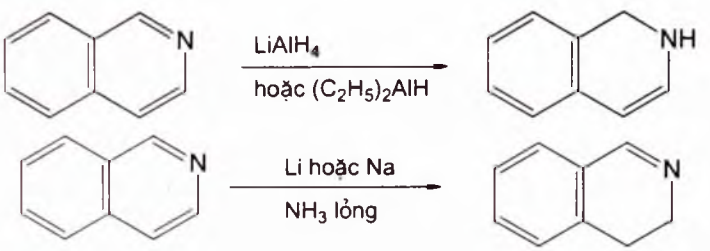


b) *Khử bằng kim loại kiềm hoặc hiđrua kim loại*

Quinolin bị khử bởi lithi nhôm hiđrua hoặc đietylnhôm hiđrua (tạo thành 1,2-đihiđroquinolin) và bởi lithi hoặc natri trong amoniac (tạo thành 1,4-đihiđroquinolin):



Isoquinolin cũng bị khử bởi lithi nhôm hiđrua hoặc đietyl nhôm hiđrua tạo thành 1,2-đihiđroisoquinolin, song sản phẩm khử bởi lithi hoặc natri trong amoniac lại là 3,4-đihiđroisoquinolin:



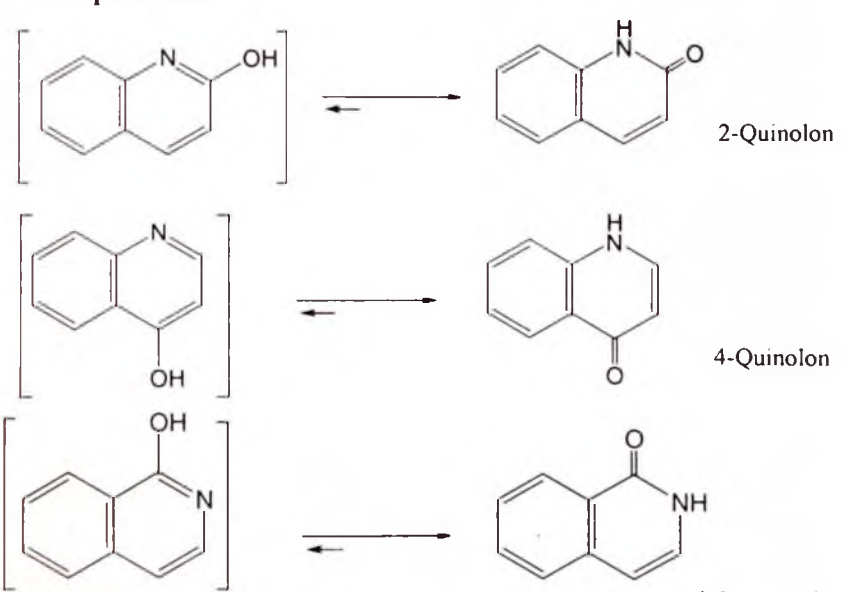
Natri trong etanol khử isoquinolin thành 1,2,3,4-tetrahiđroisoquinolin.

5.2 PHẢN ỨNG CỦA CÁC DẪN XUẤT

5.2.1 Phản ứng của dẫn xuất hiđroxi và dẫn xuất amino

5.2.1.1 Tautome hóa

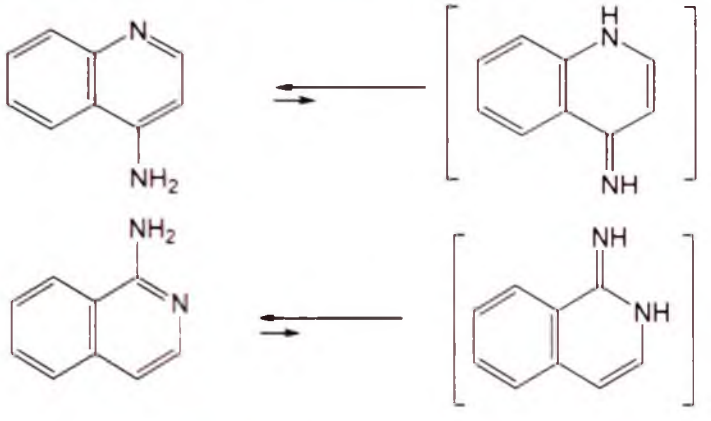
a) Tương tự như ở dãy piriđin, các dẫn xuất 2- và 4-hiđroxiquinolin và 1-hiđroxi-isoquinolin là những tautome rất không bền, do đó chúng hầu như chỉ tồn tại ở dạng lactam gọi là các quinolon và isoquinolon:



Riêng 3-hidroxiisoquinolin và dạng tautome 3-isoquinolon có độ bền tương đương nhau. Trong etanol và cloroform hai dạng này chiếm tỉ lệ bằng nhau. Dạng 3-isoquinolon chiếm ưu thế trong nước và cho dung dịch màu vàng, còn dạng 3-hiđroxiisoquinolin chiếm ưu thế trong các dung môi không proton và cho dung dịch không màu. Vì vậy, có thể dễ dàng nhận ra sự chuyển hóa giữa hai dạng:

Các dẫn xuất hiđroxi còn lại của quinolin và isoquinolin có cấu tạo và tính chất của phenol.

b) Đối với các dẫn xuất amino của quinolin và isoquinolin cân bằng tautome đều lệch hẳn về phía dạng amino, ngay cả với 4-aminoquinolin và 1-aminoisoquinolin:



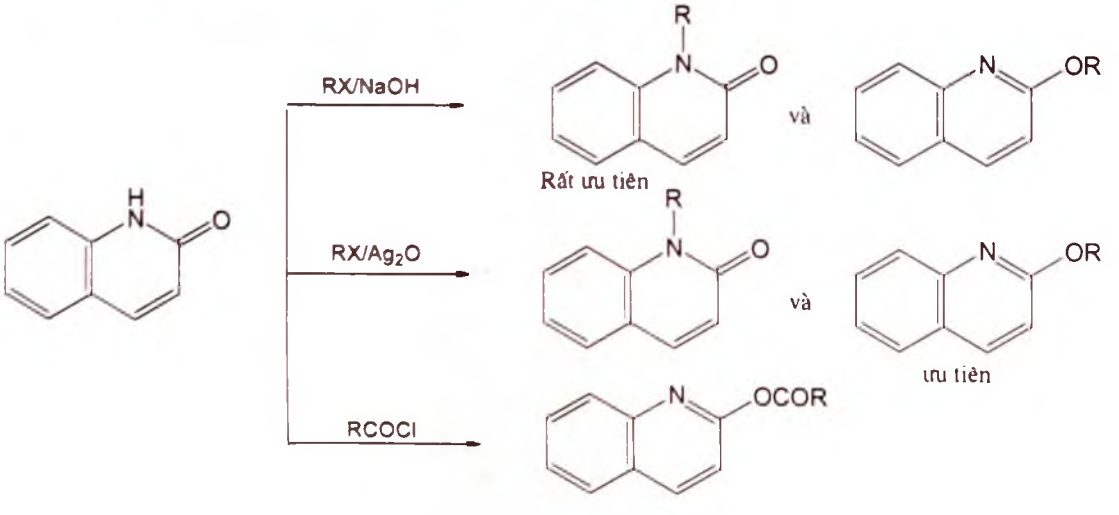
Vì vậy, tất cả các aminoquinolin và aminoisoquinolin đều có cấu tạo và nhiều tính chất của amin thơm.

5.2.1.2 Phản ứng của quinolon

a) *Phản ứng với tác nhân nucleophin*

Ankyl halogenua có mặt bazơ ưu tiên ankyl hóa ở nitrogen, song cũng có thể ankyl hóa ở oxigen nếu dùng thêm bạc oxit.

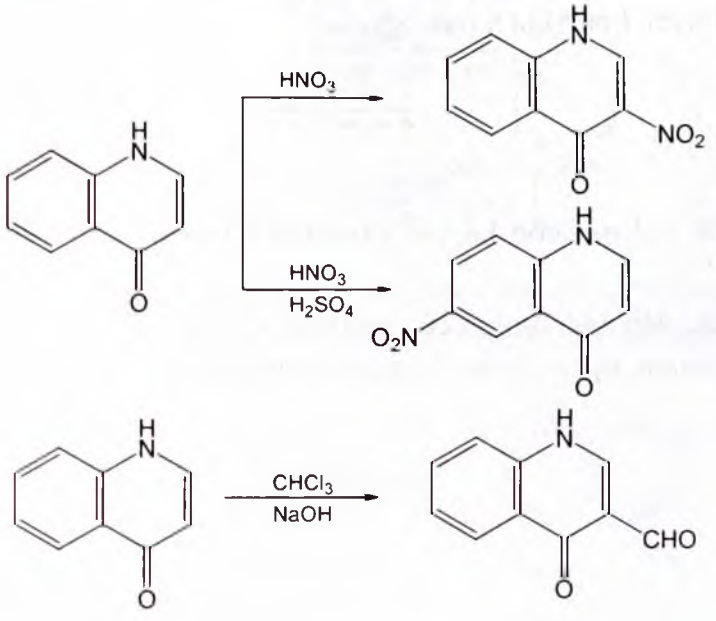
Axyl clorua tạo dẫn xuất *O*-axyl, tức là este.



b) *Phản ứng với tác nhân electrophin*

Nitro hóa 4-quinolon bằng axit nitric đậm đặc xảy ra ở phía dị vòng, trong khi đó nếu có mặt axit sunfuric đậm đặc phản ứng nitro hóa lại xảy ra ở phía vòng thơm.

Phản ứng *Reimer-Tiemann* của 4-quinolon xảy ra ở phía dị vòng.

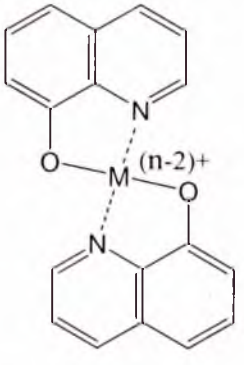


Phospho oxiclorua chuyển hóa các quinolon và isoquinolon thành các dẫn xuất clo tương ứng, cụ thể là 2-cloro- và 4-cloroquinolin, 1-cloroisoquinolin.

5.2.1.3 Phản ứng của các quinolinol "thơm"

Quinolinol "thơm" là các dẫn xuất hiđroxi ở các vị trí 3-, 5-, 6-, 7- và 8- của quinolin. Chúng có những tính chất đặc trưng của phenol, bao gồm:

- Phản ứng với $FeCl_3$ tạo phức chất có màu tím.
- Phản ứng ghép với ion điazoni, tuân theo quy luật thế electrophin ở naphtol. Thí dụ *p*-$HO_3SC_6H_4N_2^{(+)}$ ghép vào vị trí 5 của 6-hiđroxiquinolin và 8-hiđroxiquinolin.
- Phản ứng *Reimer-Tiemann* với tác nhân $CHCl_3$/NaOH xảy ra ở vị trí 5 của 6-hiđroxiquinolin và vị trí 8 của 7-hiđroxiquinolin.
- Một số este axetat tham gia chuyển vị *Fries* khi có mặt $AlCl_3$ khan.
- Riêng 8-hiđroxiquinolin (hay oxin hay quinolin-8-ol) có thể tạo phức selat với ion của nhiều kim loại, bao gồm Cu^{2+}, Bi^{3+}, Mn^{2+}, Fe^{3+}, Al^{3+} và Ni^{2+} ....



Nhờ vậy, oxin được dùng trong phân tích các ion.

5.2.1.4 Phản ứng của các aminoquinolin

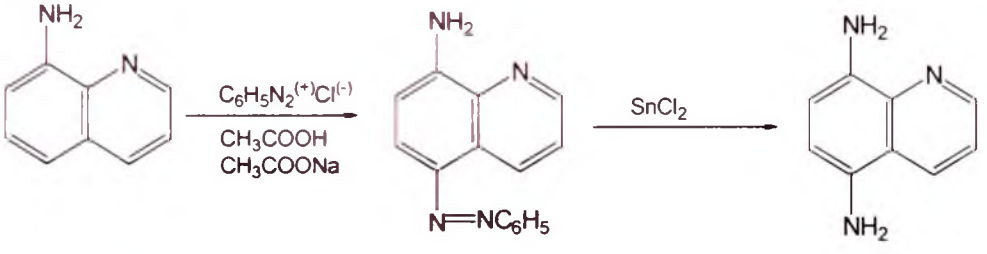
Ngoài tính bazơ (xem 5.1.1), các aminoquinolin có nhiều tính chất của amin thơm, bao gồm tính chất của nhóm amino và tính chất của phần vòng chịu ảnh hưởng của nhóm chức đó.

Tính chất điển hình của nhóm amino là phản ứng điazo hóa: 3-, 5-, 6-, 7-, và 8-aminoquinolin bị điazo hóa tương đối bình thường, mặc dù không dễ như nhau; 2- và 4-aminoquinolin bị điazo hóa khó khăn hơn nhiều. Chẳng hạn để điazo hóa 2-aminoquinolin cần dùng amyl nitrit và natri etylat (tạo ra natri điazotat).

Các muối điazoni sinh ra từ aminoquinolin có thể tham gia các phản ứng *Sandmeyer*, *Gatterman*, khử $-N_2^{(+)}$ thành $-NHNH_2$, tiếp vĩ với naphtol,v.v...

Tương tự naphtylamin, một số aminoquinolin tham gia các phản ứng *Skraup* và *Doebner-Miller* tạo thành các phenantrolin, khi ấy 6-aminoquinolin đóng vòng chỉ vào vị trí 5. Ngoài ra, các kết quả nghiên cứu của chúng tôi từ đầu những năm 80 của thế kỉ trước đã chỉ ra rằng 2-aminoquinolin dễ dàng ngưng tụ với các anđehit thơm tạo ra azometin tương ứng.

Tính chất quan trọng của phần vòng quinolin đã được nghiên cứu nhiều là phản ứng tiếp vĩ giữa aminoquinolin và muối điazoni thơm. Sản phẩm của phản ứng tiếp vĩ có thể đem khử bằng $SnCl_2$ để thu được điaminoquinolin. Thí dụ:

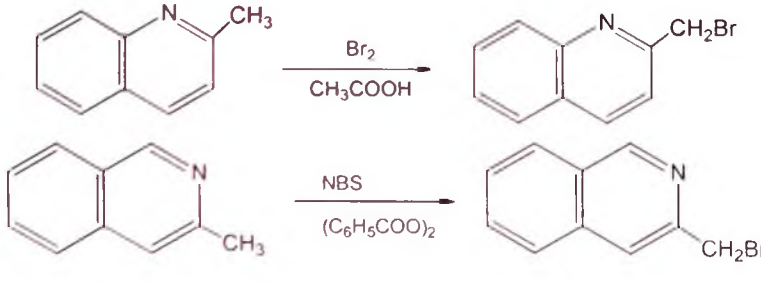


Trong các phản ứng tiếp vĩ, nhóm 6-amino định hướng vào vị trí 5, nhóm 7-amino định hướng vào vị trí 8, nhóm 5-amino định hướng vào cả vị trí 6 lẫn vị trí 8, còn nhóm 3-amino định hướng vào vị trí 4.

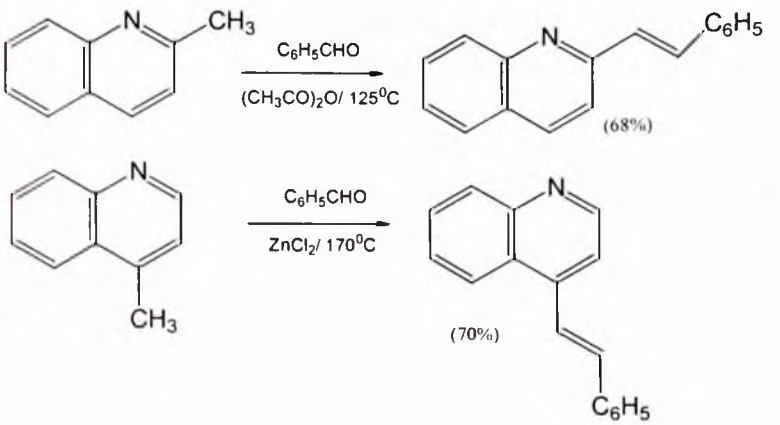
5.2.2 Phản ứng của ankylquinolin và ankylisoquinolin

Trong số các metylquinolin và metylisoquinolin, nhóm metyl có khả năng phản ứng cao nhất là thuộc về ba chất: 2-metylquinolin, 4-metylquinolin và 1-metylisoquinolin. Ngoài bộ ba vừa nêu, có thể kể đến 3-metylisoquinolin. Những phản ứng quan trọng của các dẫn xuất metyl nói trên được nêu sau đây:

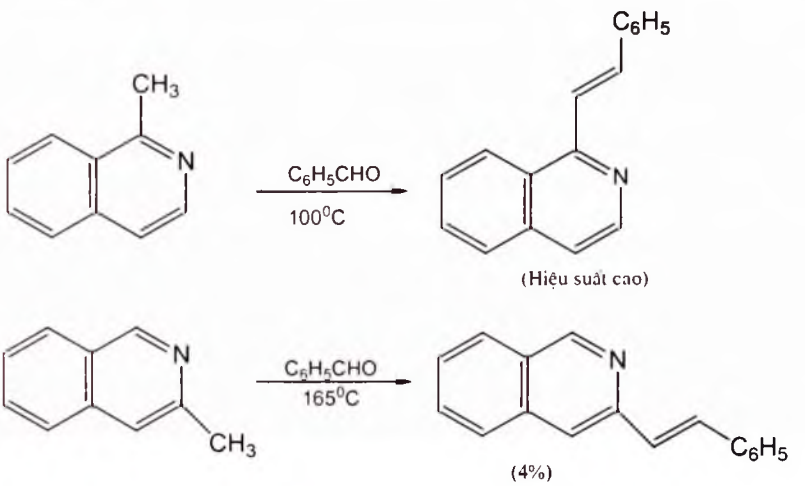
5.2.2.1 Phản ứng halogen hóa



5.2.2.2 Phản ứng ngưng tụ với anđehit thơm

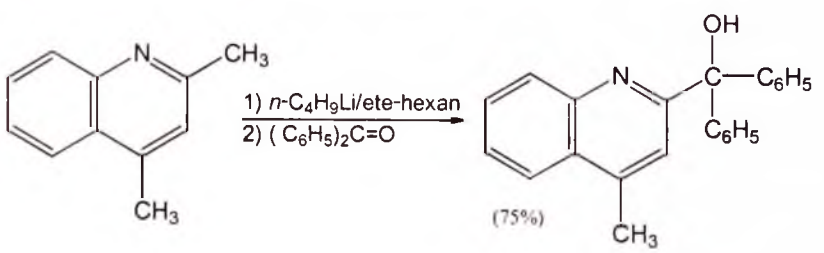


1- và 3-Metylisoquinolin cũng tham gia các phản ứng trên, song 3-metylisoquinolin chỉ cho hiệu suất rất thấp:

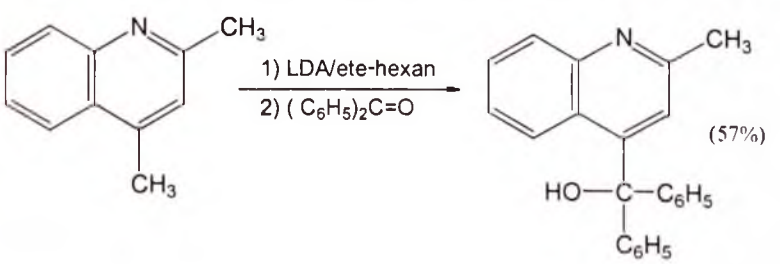


5.2.2.3 Phản ứng với hợp chất cơ kim

Butyllithi tác dụng chọn lọc với nhóm 2-CH_3 của 2,4-đimetylquinolin, sản phẩm sinh ra phản ứng với xeton cho ancol bậc ba tương ứng. Thí dụ:

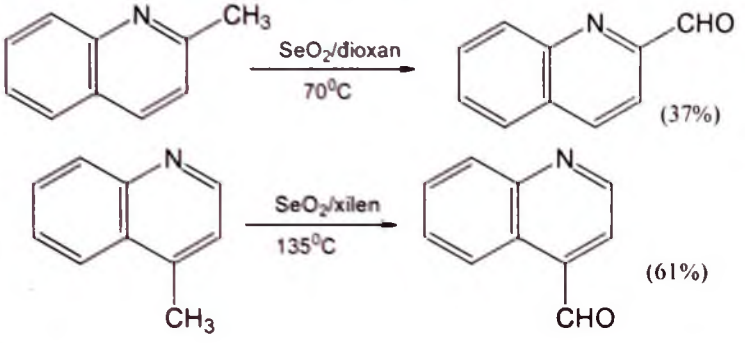


Nếu thay n-C_4H_9Li bằng LDA phản ứng lại xảy ra với nhóm 4-CH_3:

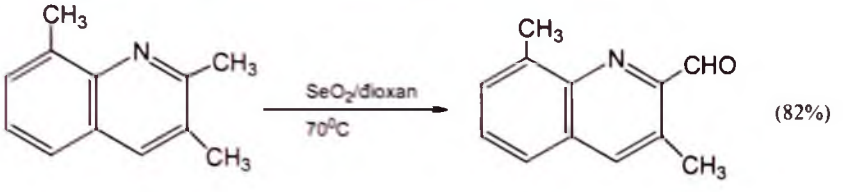


5.2.2.4 Phản ứng oxi hóa nhóm metyl

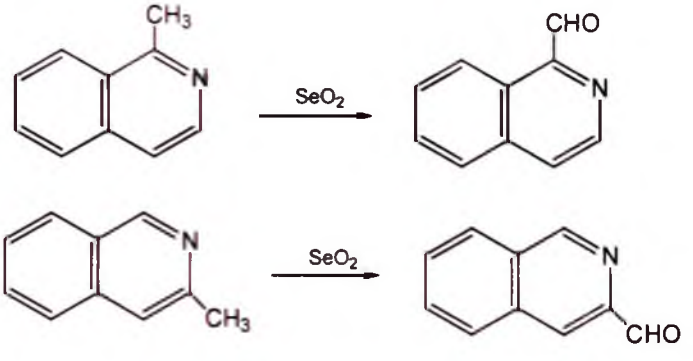
Nhóm metyl của các metylquinolin và metylisoquinolin có thể bị oxi hóa thành nhóm cacboxyl nhờ chất oxi hóa thích hợp như CrO_3, $K_2Cr_2O_7$,... Mặt khác, các nhóm này còn có thể bị oxi hóa bởi selen đioxit sinh ra anđehit. Thí dụ:



Các nhóm 2-metyl và 4-metyl dễ bị oxi hóa hơn các nhóm metyl ở những vị trí khác. Điều này biểu hiện ở phản ứng oxi hóa chọn lọc sau:



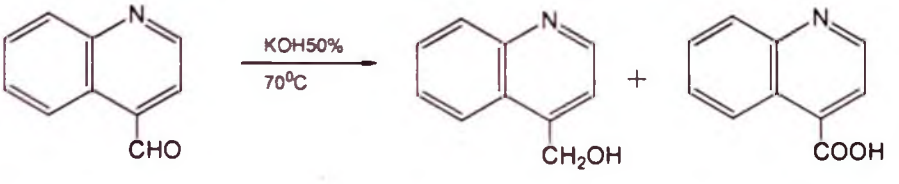
Đối với các metylisoquinolin, 1-metyl và 3-metyl tương đối dễ bị oxi hóa hơn. Thí dụ:



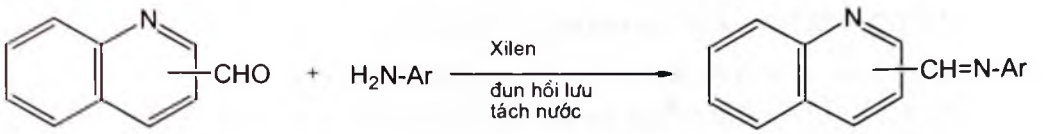
5.2.3 Phản ứng của anđehit, xeton và axit cacboxylic

5.2.3.1 Anđehit và xeton

Các *formylquinolin* và *formylisoquinolin* có những tính chất của anđehit thơm. Chẳng hạn, chúng tham gia phản ứng *Cannizzaro*, các phản ứng ngưng tụ, v.v... Thí dụ:

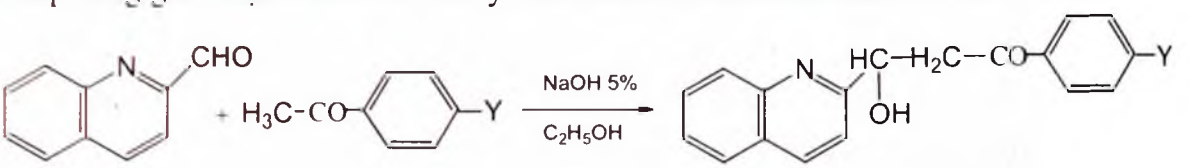


Theo các kết quả nghiên cứu của chúng tôi, các formylquinolin dễ dàng ngưng tụ với dẫn xuất của anilin sinh ra azometin:

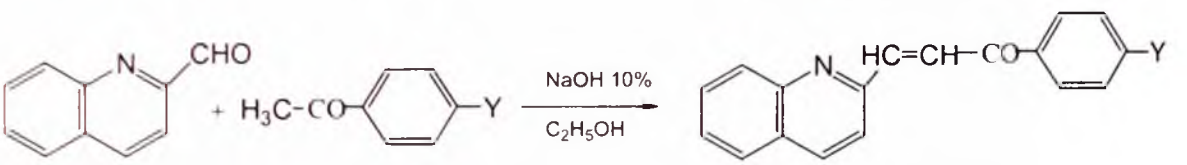


Nếu nhóm –CH=NAr ở vị trí 2 hoặc vị trí 8 của vòng quinolin, các azometin có thể tạo phức selat có màu với các ion kim loại như Cu^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+},....

Cũng theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, phản ứng ngưng tụ giữa quinanđinanđehit (2-formylquinolin) hoặc xinconinanđehit (4-formylquinolin) với các metyl xeton thơm trong môi trường bazơ có thể dừng ngay ở giai đoạn cộng andol hoặc còn nối tiếp bằng giai đoạn tách nước là tùy theo bản chất của nhóm thế Y ở xeton thơm:



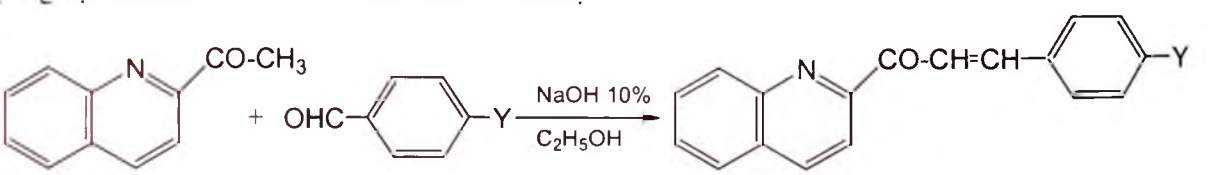
Y= NO_2, Cl,....



Y= H, OCH_3, $N(CH_3)_2$,....

Xeton không no thu được chứa nhóm *p*-$N(CH_3)_2$ có đặc tính là cho dung dịch màu halocrom (λ_{max} 480nm) trong axit axetic 90% (so với dung dịch trong H_2SO_4 95% là 354nm, dung dịch trong C_2H_5OH 96% là 402nm).

Một trong những phản ứng quan trọng của các *axetylquinolin* và *axetylisoquinolin* là ngưng tụ croton với các anđehit thơm. Thí dụ:

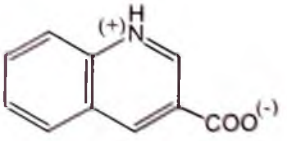


Ngay từ những năm 60 của thế kỉ trước, sau khi tổng hợp một dãy xeton không no theo sơ đồ trên, chúng tôi đã phát hiện ra rằng nếu Y là những nhóm có hiệu ứng +*C* mạnh như 4-NH_2, 4-$N(CH_3)_2$, 2,4,6-$(OCH_3)_3$,... xeton không no có khả năng cho dung dịch màu halocrom trong CH_3COOH 90%. Chẳng hạn, xeton chứa nhóm 4-$N(CH_3)_2$ có màu da cam (λ_{max} 442nm) trong etanol, màu vàng nhạt (377nm) trong H_2SO_4 90%, nhưng lại có màu xanh thẫm (580nm) trong CH_3COOH 90%. Đặc biệt, dung dịch xeton này trong benzen phát huỳnh quang xanh lục-vàng.

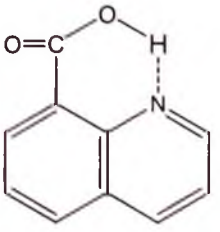
Phản ứng của 1-axetyl-, 3-axetyl- và 4-axetylisoquinolin với anđehit thơm và với hợp chất cơ magie diễn ra bình thường như axetophenon.

5.2.3.2 Axit cacboxylic

Các axit quinolincacboxylic được nghiên cứu nhiều hơn các axit isoquinolincacboxylic. Các axit này tồn tại ở dạng ion lưỡng cực, trừ axit quinolin-8-cacboxylic (và có thể cả axit quinolin-2-cacboxylic) vì có liên kết hiđrogen nội phân tử. Thí dụ:



Axit quinolin-3-cacboxylic



Axit quinolin-8-cacboxylic

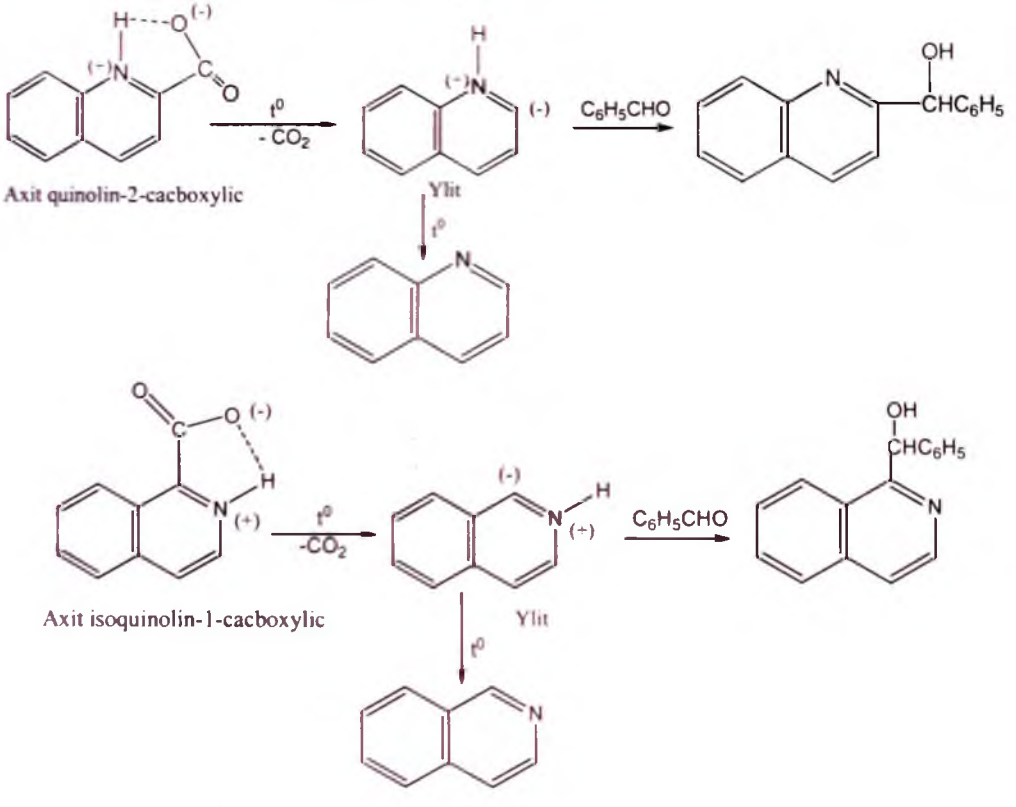
Lực axit của các axit quinolincacboxylic phụ thuộc vào vị trí của nhóm cacboxyl. Sau đây là giá trị pK_a được xác định trong dung dịch metanol 50%:

Vị trí COOH	:	2-	3-	4-	5-	6-	7-	8-
pK_a	:	4,69	4,62	4,53	4,81	4,98	4,97	7,20

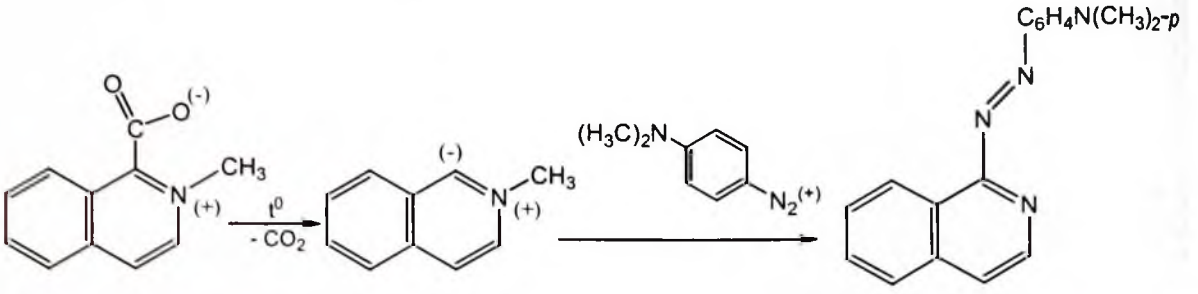
Trong cùng điều kiện, pK_a của axit benzoic (để so sánh) là 5,27.

Ta thấy axit quinolin-8-cacboxylic là yếu nhất (vì có liên kết hiđrogen nội phân tử), axit quinolin-4-cacboxylic là mạnh nhất (vì hiệu ứng -*C* của nguyên tử nitrogen-piriđin), còn axit quinolin-2-cacboxylic chỉ vào loại trung bình có thể cũng vì liên kết hiđrogen nội phân tử.

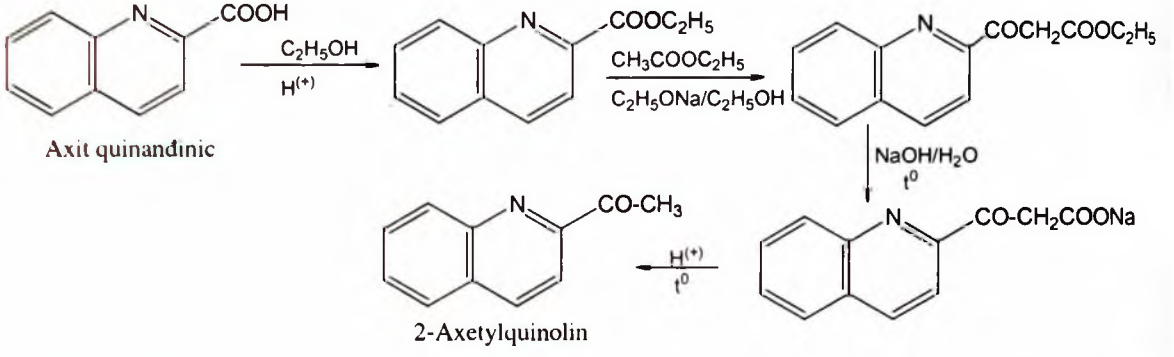
Axit quinolin-2-cacboxylic và axit isoquinolin-1-cacboxylic đều dễ bị đecacboxyl hóa sinh ra các *ylit* (những tiểu phân hữu cơ mang đồng thời điện tích trái dấu ở hai vị trí kề bên nhau) là những sản phẩm trung gian không bền. Chúng dễ bị "bắt lấy" bởi chất electrophin là benzanđehit. Đó là phản ứng *Hammick*.



Đáng chú ý là axit *N*-metylisoquinolin-1-cacboxylic bị đecacboxyl hóa ngay ở 60°C, và ylit sinh ra có thể tác dụng với muối điazoni:



Các axit quinolincacboxylic và isoquinolincacboxylic đều tham gia phản ứng este hóa một cách bình thường. Các este thu được có thể tham gia phản ứng ngưng tụ *Claisen*, từ đó tổng hợp các dẫn xuất axetyl từ dẫn xuất cacboxyl. Thí dụ:



Axit quinanđinic

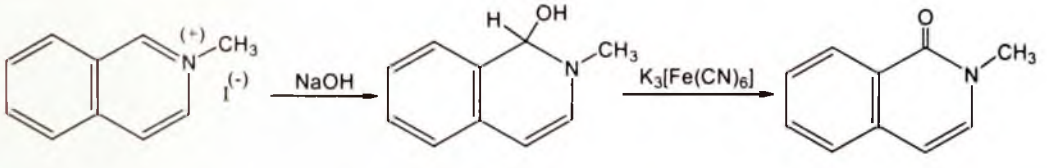
2-Axetylquinolin

5.2.4 Phản ứng của các muối bậc bốn quinolini và isoquinolini

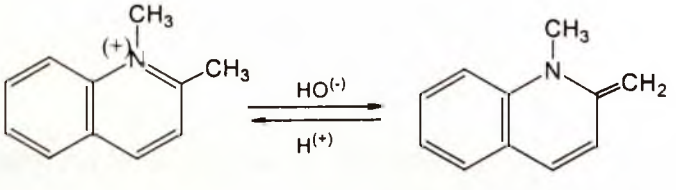
Tính chất quan trọng của các muối bậc bốn nói trên là phản ứng với các tác nhân nucleophin.

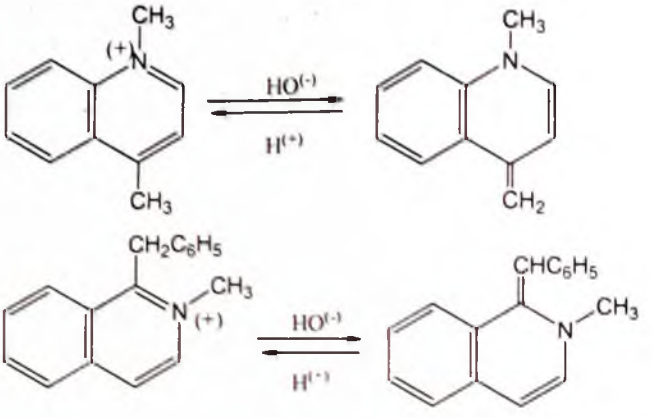
5.2.4.1 Tác dụng của bazơ kiềm

Ion hiđroxyl tác dụng vào vị trí 2 của muối bậc bốn quinolini và vào vị trí 1 của muối bậc bốn isoquinolini. Các dẫn xuất hiđroxi sinh ra có thể được oxi hóa bằng kali ferixianua tạo thành 2-quinolon và 1-isoquinolon. Thí dụ:

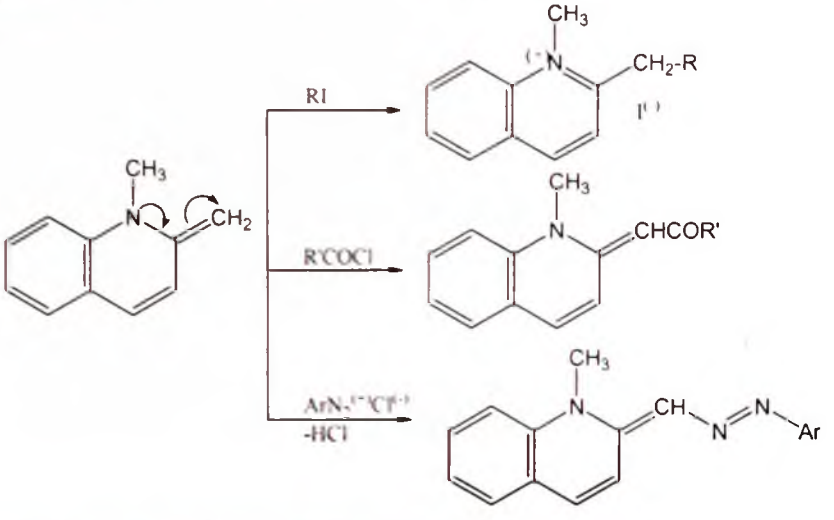


Nếu ở vị trí 2 hoặc 4 của ion quinolini bậc bốn và ở vị trí 1 của ion isoquinolini bậc bốn đã có sẵn một nhóm ankyl hoặc arankyl, dưới tác dụng của bazơ kiềm các ion này sẽ bị tách proton tạo thành những phân tử trung hòa điện gọi là *anhiđro-bazơ*. Đây là những hợp chất bền, song dưới tác dụng của axit chúng được chuyển hóa trở lại thành các muối bậc bốn. Thí dụ:



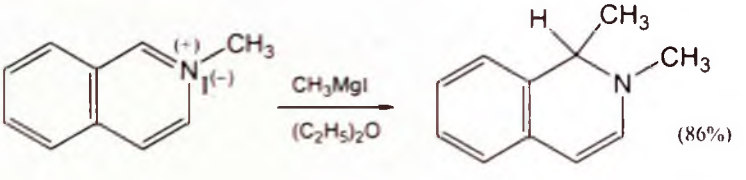


Các anhiđro-bazơ có thể tác dụng với tác nhân electrophin như ankyl halogenua, axyl halogenua, muối điazoni,... Trong nhiều trường hợp, sản phẩm cộng sinh ra bị tách hiđrogen halogenua. Thí dụ:

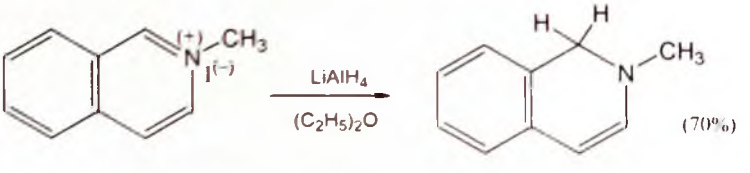


5.2.4.2 Tác dụng của một số tác nhân nucleophin khác

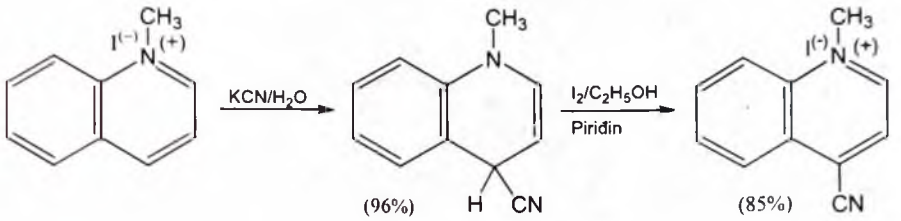
Các hợp chất cơ magie phản ứng dễ dàng với muối bậc bốn tạo thành dẫn xuất 2-ankyl của 1,2-đihiđroquinolin hoặc dẫn xuất 1-ankyl của 1,2-đihiđroisoquinolin. Thí dụ:



Lithi nhôm hiđrua khử muối bậc bốn thành dẫn xuất 1,2-đihiđro tương ứng. Thí dụ:

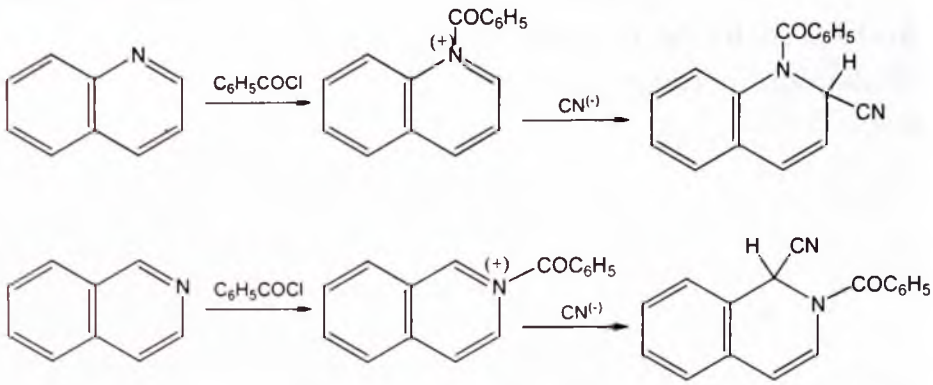


Kali xianua tấn công vào vị trí 4 của *N*-metylquinolini iođua tạo thành dẫn xuất 4-xiano-*N*-metyl-1,4-đihiđroquinolin; sản phẩm này có thể bị oxi hóa bởi iot trong etanol tạo thành 4-xiano-*N*-metylquinolini iođua:

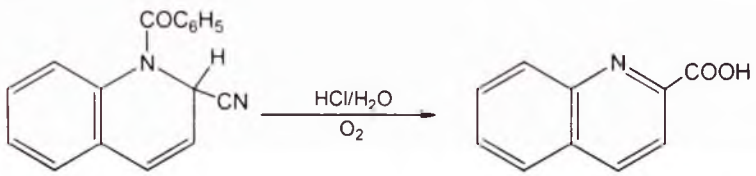


5.2.4.3 Phản ứng *Reissert*

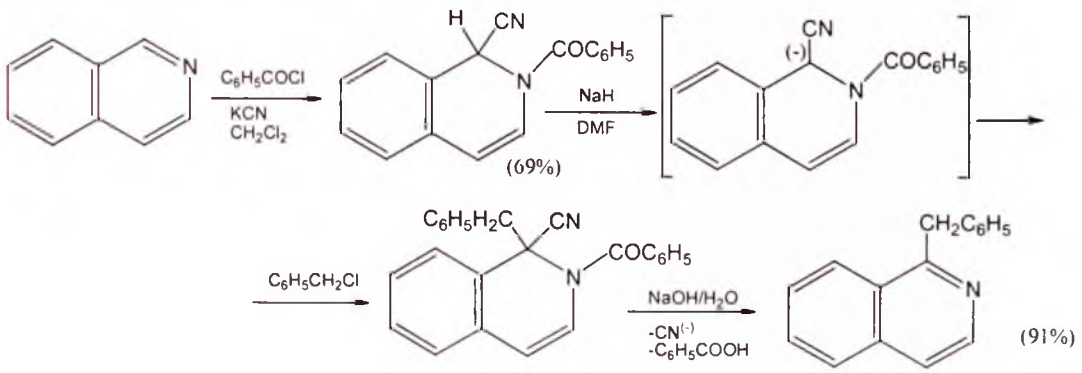
Trong phản ứng này, người ta cho xianua kiềm tác dụng vào vị trí 2 của quinolin hoặc vị trí 1 của isoquinolin đã được chuyển hóa thành muối *N*-benzoyl bậc bốn. Sản phẩm thu được là những chất rắn gọi là "hợp chất *Reissert*":



Thủy phân các hợp chất *Reissert* ở trên sẽ thu được axit quinolin-2-cacboxylic và axit isoquinolin-1-cacboxylic. Thí dụ:



Nguyên tử hiđrogen ở cacbon nối với nhóm CN có tính axit. Cho nên dưới tác dụng của một bazơ mạnh như NaH/DMF, hợp chất *Reissert* tạo ra một cacbanion có thể chuyển hóa theo nhiều hướng khác nhau. Vì vậy, hợp chất *Reissert* được coi là chất trung gian rất có ích trong tổng hợp hữu cơ. Thí dụ:

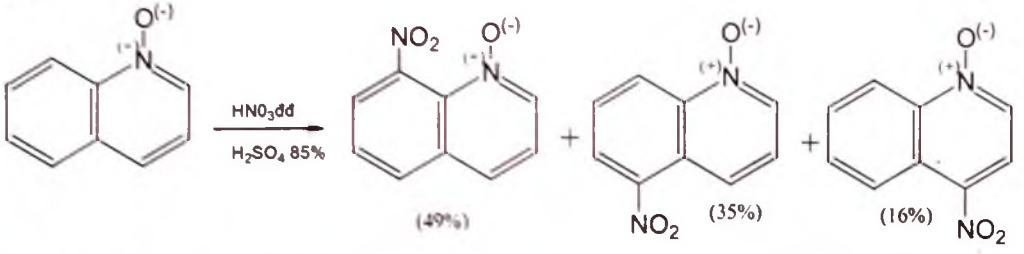


5.2.5 Phản ứng của quinolin N-oxit và isoquinolin N-oxit

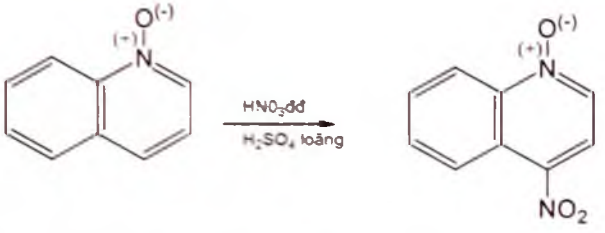
Quinolin *N*-oxit và isoquinolin *N*-oxit có nhiều phản ứng tương tự của piriđin *N*-oxit (xem 4.1.11). Đó là các phản ứng như đeoxigen hóa, thế electrophin, thế nucleophin,... Điều khác biệt chủ yếu là ở sự đa dạng và tính phức tạp của phản ứng thế electrophin do sự có mặt của vòng benzen ngưng tụ.

5.2.5.1 Phản ứng nitro hóa

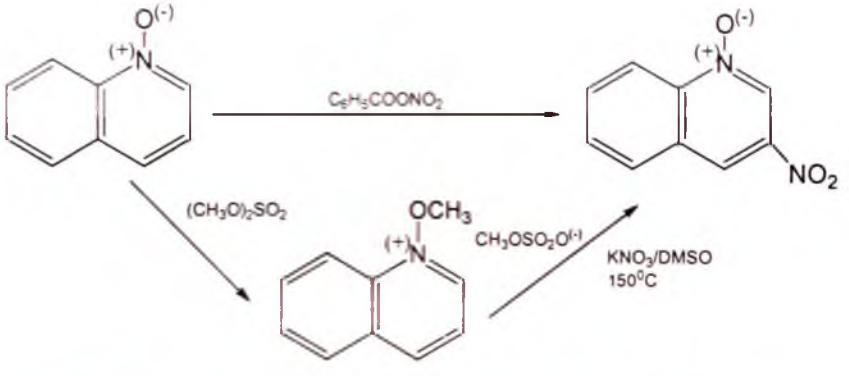
Nitro hóa quinolin *N*-oxit bằng HNO_3 và H_2SO_4 đậm đặc ở nhiệt độ thấp (dưới 20°C) sinh ra 8-nitroquinolin *N*-oxit là chính, cùng với đồng phân 5-nitro- và ngoài ra còn thu được đồng phân 4-nitro-:



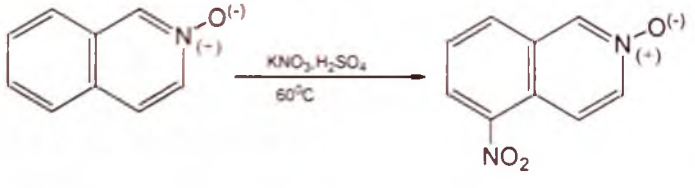
Trong điều kiện êm dịu hơn (HNO_3 và H_2SO_4 loãng, 65 – 70°C), phản ứng nitro hóa xảy ra ở vị trí 4 với hiệu suất cao:



Nếu nitro hóa bằng benzoyl nitrat hoặc bằng tác dụng của kali nitrat/đimetyl sunfoxit lên *N*-metoxiquinolini metosunfat sẽ thu được 3-nitroquinolin *N*-oxit nhờ một phản ứng nucleophin:



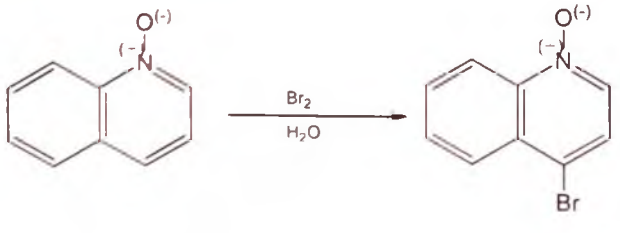
Phản ứng nitro hóa isoquinolin *N*-oxit xảy ra ở vị trí 5 với hiệu suất cao:



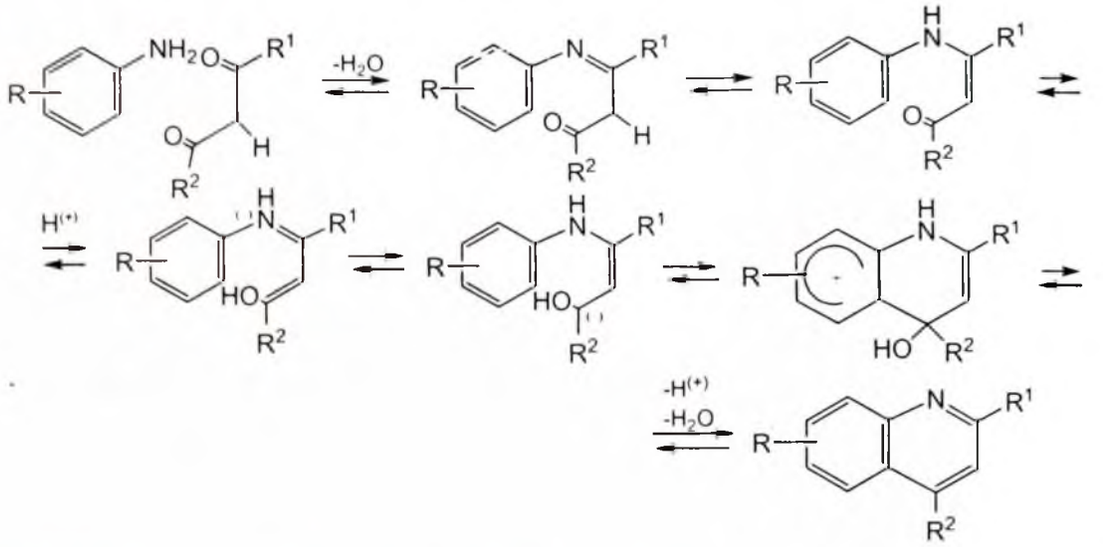
(85%)

5.2.5.2 Phản ứng brom hóa

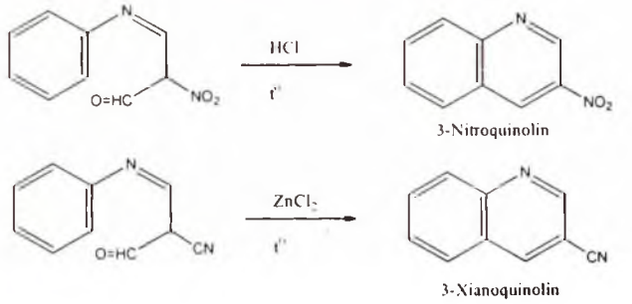
Brom trong nước hoặc có mặt thali triaxetat sẽ tác dụng vào vị trí 4 của quinolin *N*-oxit theo một phản ứng thế electrophin:



Cơ chế của phản ứng *Combes* gồm hai giai đoạn chính là ngưng tụ giữa amin và hợp chất cacbonyl tạo thành β-amino enon, rồi thế electrophin nội phân tử tạo thành vòng quinolin:



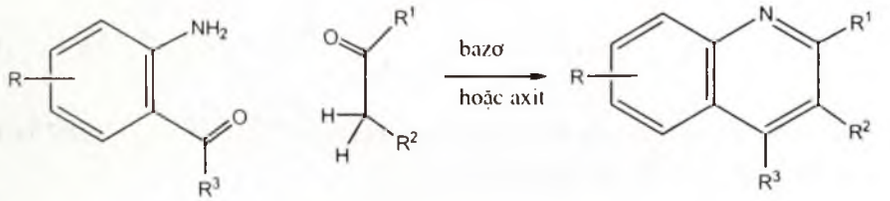
Phù hợp với cơ chế trên, nếu xuất phát từ monoanil (monoazometin của anilin) của 2-nitro- hoặc 2-xianomalonanđehit ta cũng thu được quinolin có nhóm thế ở vị trí 3:



3-Nitroquinolin

3-Xianoquinolin

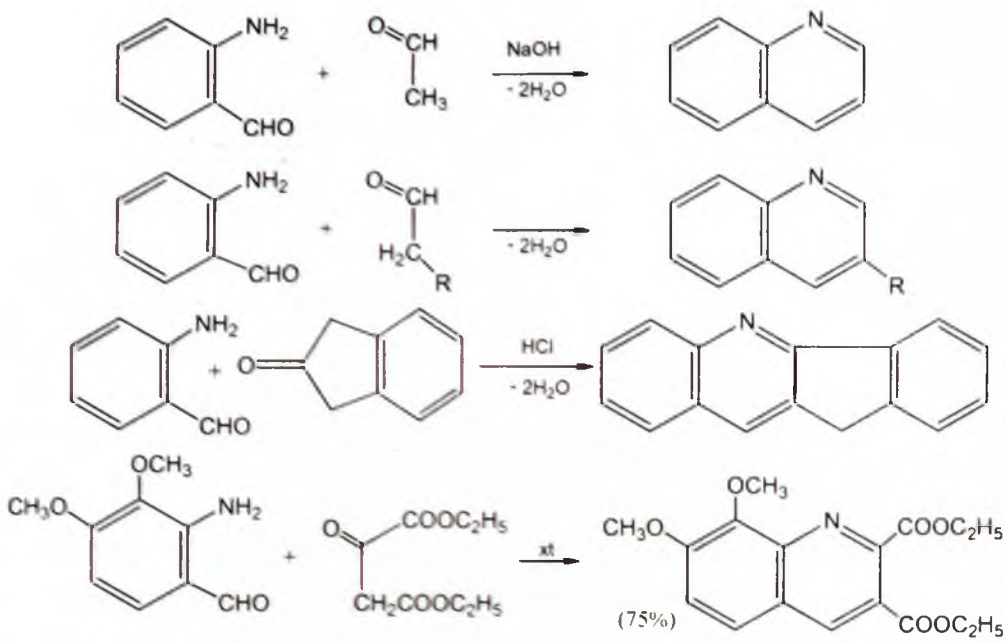
5.3.1.3 Đi từ *o*-axylanilin và hợp chất cacbonyl có nhóm α-metylen. Tổng hợp *Friedländer*



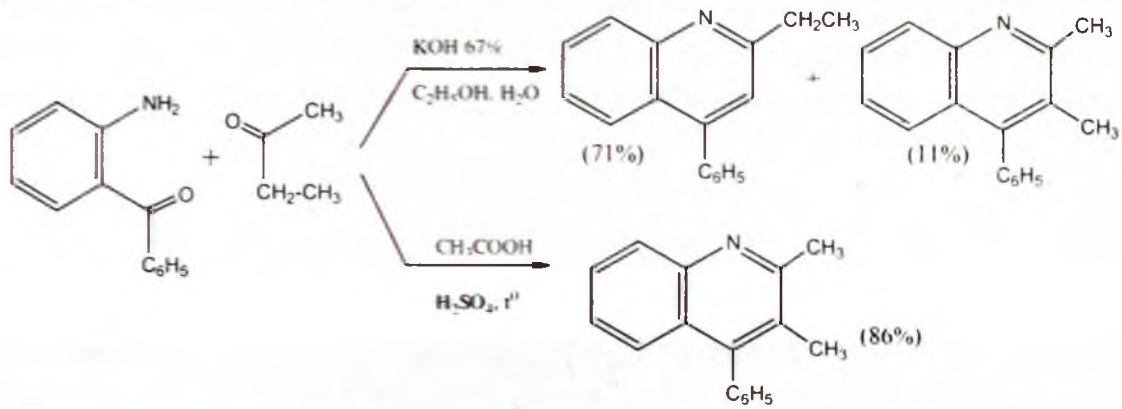
Hợp chất cacbonyl có thể là anđehit hoặc xeton (R^1 = H, ankyl, aryl ...) hoặc xeto este, xeto nitrin, xeto amit (R^2 = H, ankyl, aryl, $COOC_2H_5$, $COCH_3$, CN, $CONHCH_3$,...).

Nhóm *ortho*-axyl của anilin có thể là formyl, axetyl hoặc aroyl, ...

Nếu hợp chất cacbonyl chỉ chứa một nhóm metylen linh động hoặc hai nhóm tương đương nhau, phản ứng *Friedländer* chỉ cho một dẫn xuất của quinolin. Thí dụ:

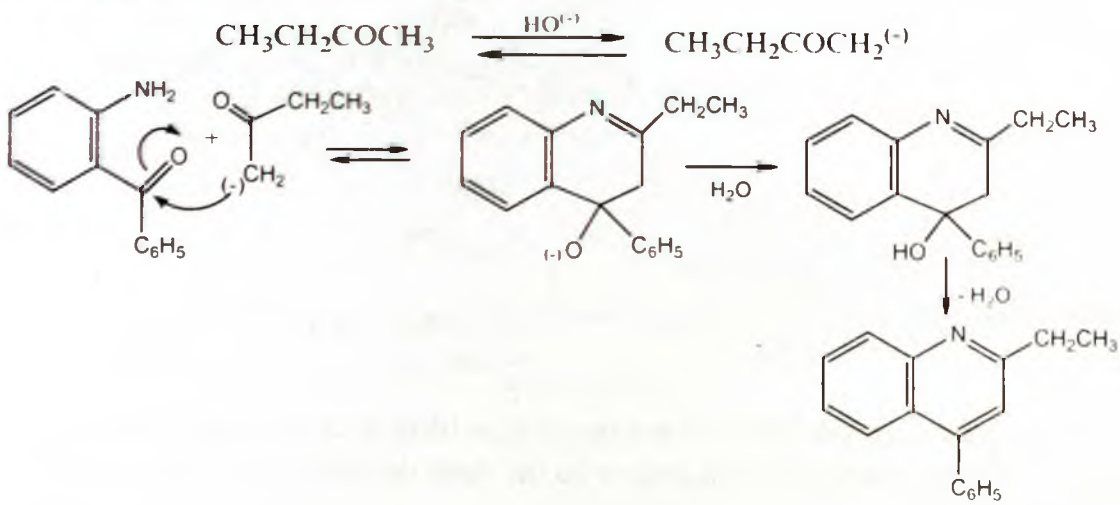


Trái lại, trong trường hợp hợp chất cacbonyl có hai nhóm metylen linh động không tương đương nhau, có thể sinh ra hai dẫn xuất của quinolin là đồng phân của nhau. Thí dụ:

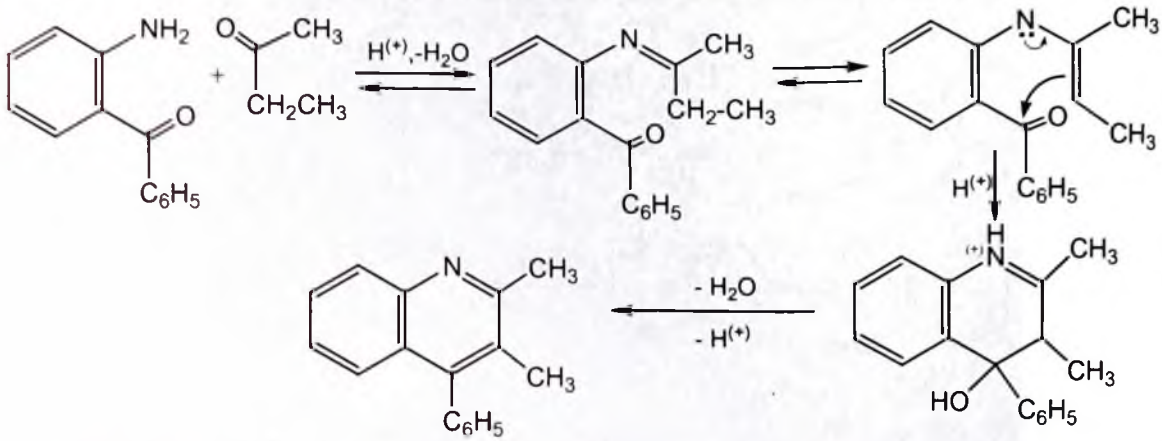


Rõ ràng rằng hướng của phản ứng *Friedländer* phụ thuộc điều kiện phản ứng (axit hoặc bazơ), và như vậy là phụ thuộc cơ chế phản ứng.

- *Cơ chế phản ứng trong môi trường bazơ:*



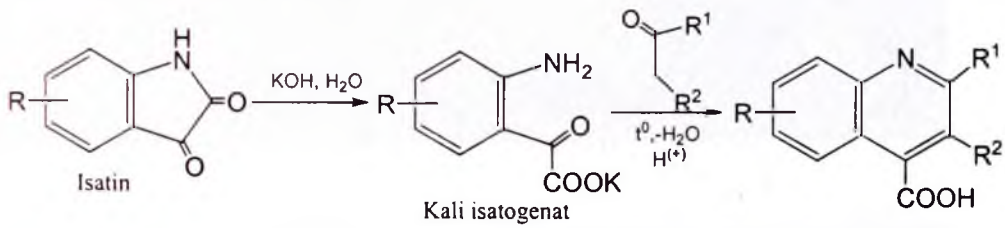
• *Cơ chế phản ứng trong môi trường axit:*



Tổng hợp *Friedländer* chỉ được dùng rất hạn chế vì khó khăn về chất đầu *o*-axylanilin hoặc là kém bền (các *o*-aminobenzandehit) hoặc là khó kiếm (các *o*-aminoxeton thơm có thêm nhóm thế trong vòng). Khó khăn này được khắc phục bằng phương pháp cải tiến của *Pfitzinger*.

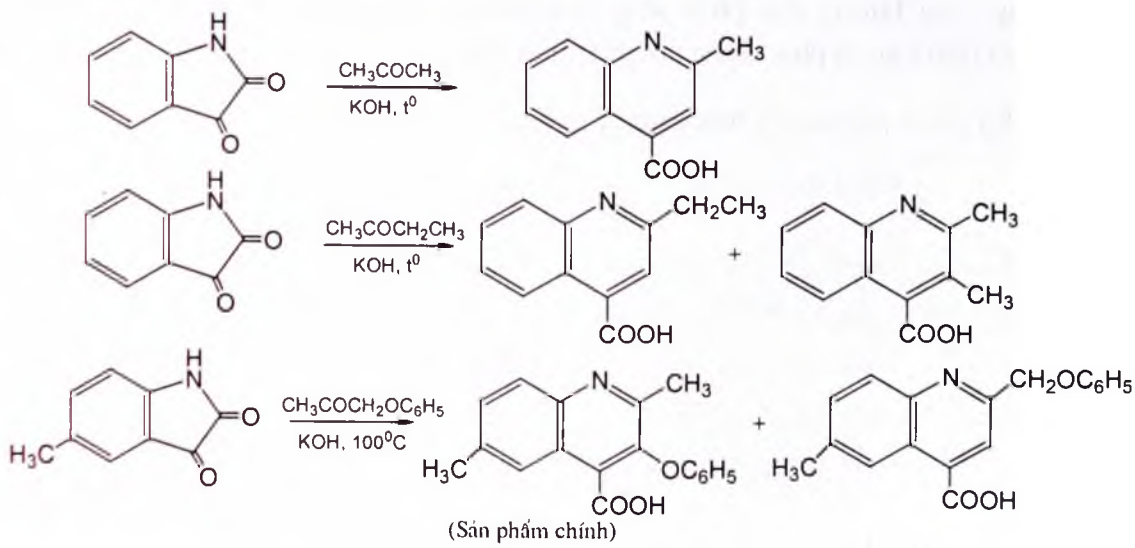
5.3.1.4 Đi từ isatin và hợp chất cacbonyl có nhóm α-metylen. Tổng hợp *Pfitzinger*

Trong phương pháp *Pfitzinger*, *o*-aminobenzanđehit của phương pháp *Friedländer* được thay bằng muối isatogenat kiềm (hay là muối *o*-aminophenylglioxylat kiềm) sinh ra một cách dễ dàng từ isatin và kiềm:



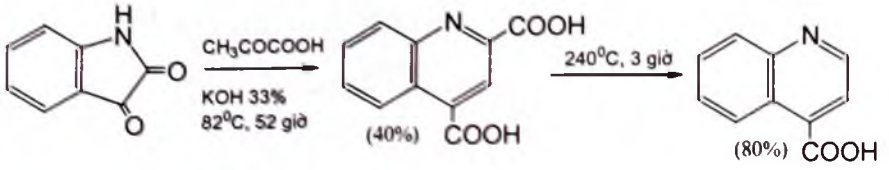
Isatin — Kali isatogenat

Thí dụ:



(Sản phẩm chính)

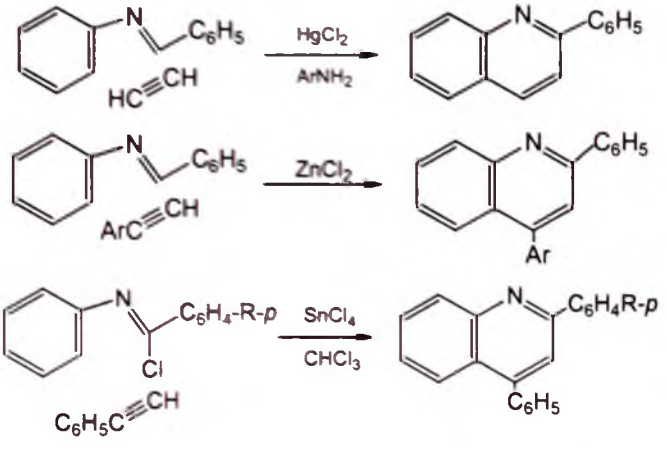
Trong phản ứng với isatin có thể thay xeton bằng xeto axit, miễn sao cho có nhóm α-metylen. Không những thế, axit sinh ra có thể được đecacboxyl hóa bởi nhiệt hoặc nhiệt và CaO. Thí dụ:



5.3.1.5 Đi từ bazơ Schiff thơm và ankin

Các phản ứng giữa bazơ *Schiff* (hay azometin hoặc imin) với ankin đều phức tạp, mà cơ chế phản ứng chưa được nghiên cứu nhiều. Chắc hẳn đây là phản ứng cộng [4+2] cần có chất xúc tác là axit *Lewis*.

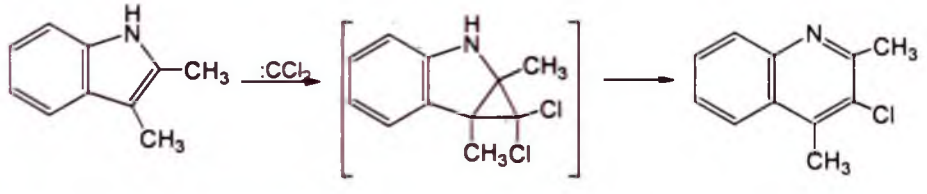
Sau đây là một số thí dụ:



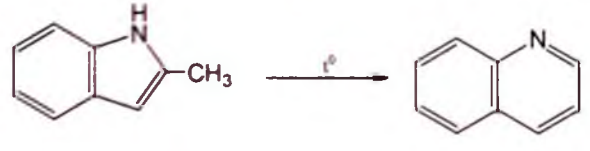
R	: H	CH_3	Cl	NO_2
Hiệu suất (%)	: 56	68	69	70

5.3.1.6 Đi từ các dẫn xuất của indole

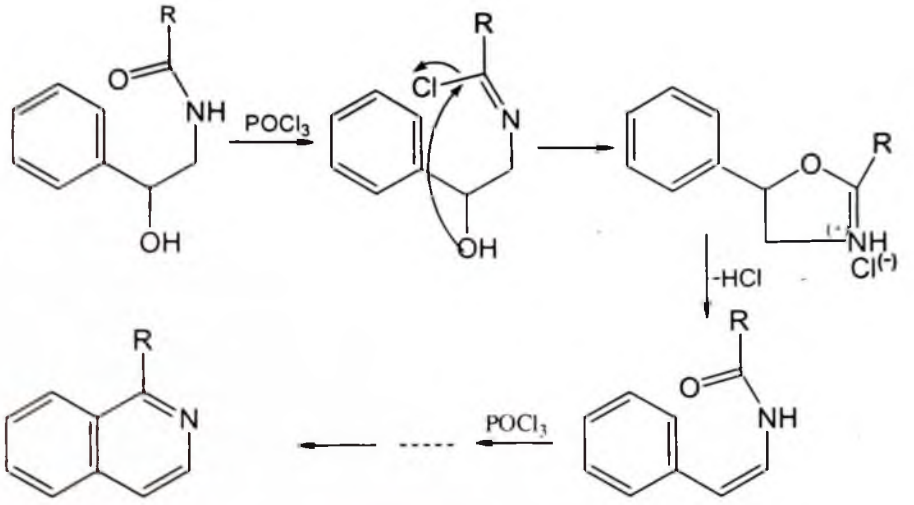
Quinolin có thể được tổng hợp từ một số dị vòng khác, đặc biệt từ các dẫn xuất của indole. Chẳng hạn, indole tác dụng với diclorocacben sinh ra 3-cloroquinolin:



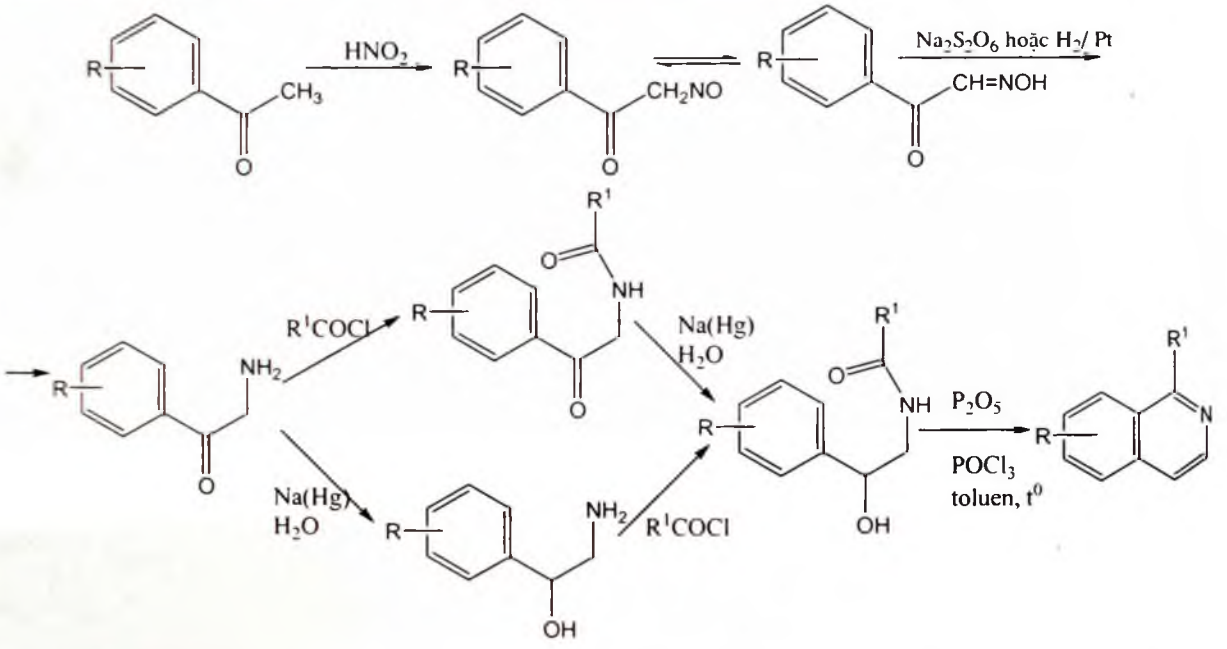
Đun nóng 2-metylindole cũng thu được quinolin :



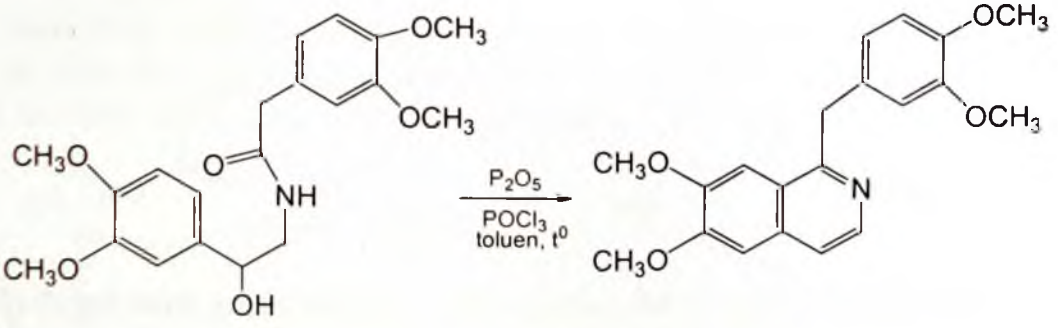
Dưới tác dụng của ankyl halogenua, 2-metylindole cũng bị mở rộng vòng tạo thành dẫn xuất của 1,2-đihiđroquinolin. Thí dụ:



Để có nguyên liệu đầu cho tổng hợp *Pictet-Gams*, người ta có thể xuất phát từ chất dễ kiếm là metyl aryl xeton, đem chuyển hóa theo một chuỗi các phản ứng như ở sơ đồ sau:

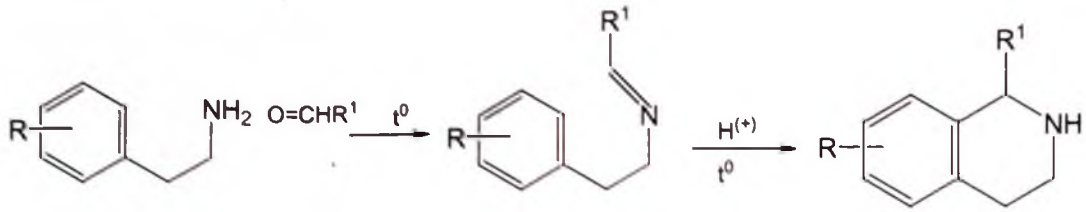


Ứng dụng của phương pháp *Pictet-Gams* trong tổng hợp ankaloit papaverin được nêu trong sơ đồ phản ứng sau:

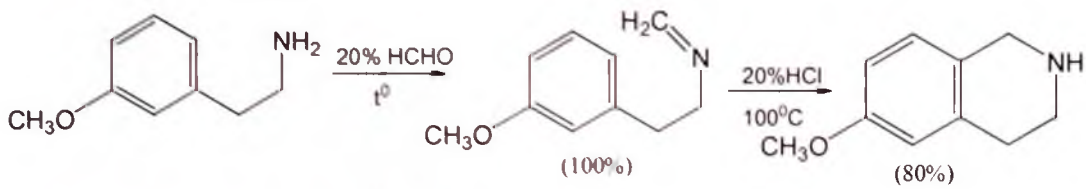


5.3.3.3 Đi từ 2-aryletanamin và anđehit. Tổng hợp *Pictet-Spengler*

Khi cho 2-aryletanamin ngưng tụ với anđehit dãy béo hoặc dãy thơm sẽ sinh ra imin; sản phẩm trung gian này sẽ đóng vòng trong môi trường axit để tạo thành 1,2,3,4-tetrahiđroisoquinolin. Đó là tổng hợp *Pictet-Spengler*:

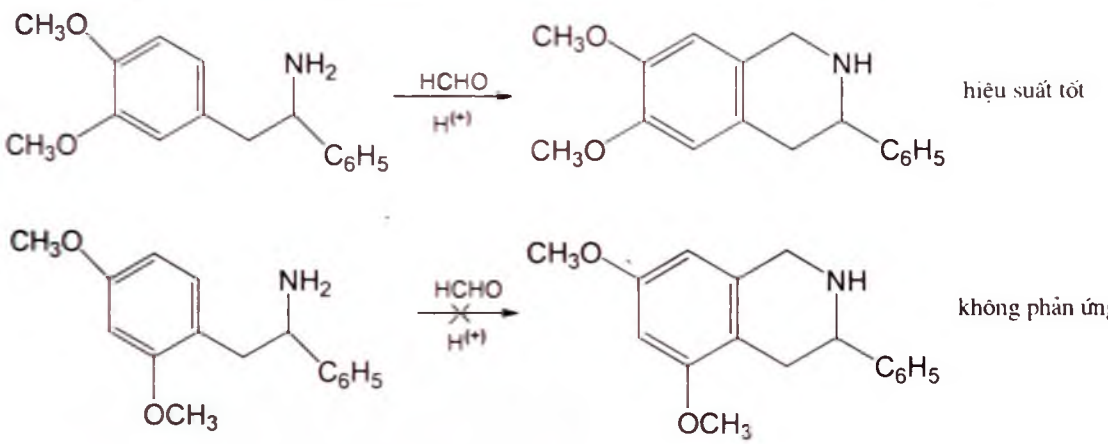


Thí dụ:

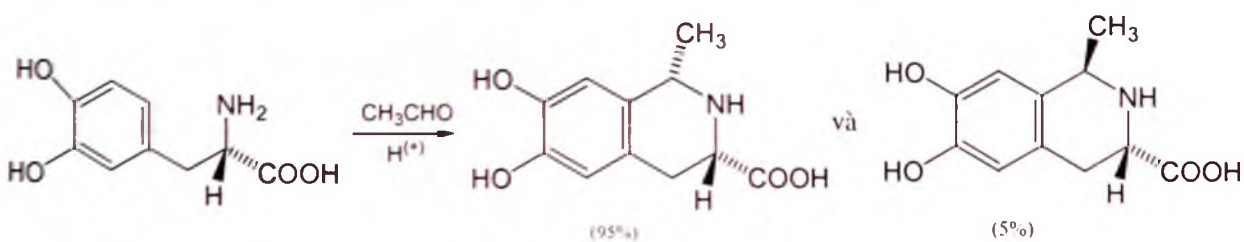


Có thể coi tổng hợp *Pictet-Spengler* như một trường hợp của phản ứng *Mannich*, giai đoạn đóng vòng là thế electrophin nội phân tử tương tự như trong tổng hợp *Bischler-Napieralski*. Trong phản ứng này, tác nhân electrophin (nhóm imin đã proton hóa) không mạnh nên muốn đạt hiệu suất cao, vòng thơm cần được hoạt hóa bằng nhóm thế đẩy electron như OCH_3, OH, ...

Trong khi nhóm 3-OCH_3 vừa hoạt hóa nhân thơm, vừa định hướng đóng vòng vào vị trí 6 chứ không vào vị trí 2, thì nhóm 2-OCH_3 lại cản trở sự đóng vòng. Thí dụ:



Sự hoạt hóa bởi các nhóm hiđroxi trong tổng hợp *Pictet-Spengler* cho phép thực hiện phản ứng trong điều kiện "sinh lí học" êm dịu (pH 6; 25°C). Thí dụ:



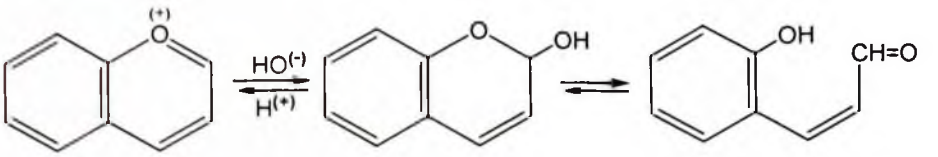
5.3.3.4 Đi từ aminoaxetal và benzanđehit. Tổng hợp *Pomeranz-Frisch*

Các anđehit thơm tác dụng với aminoaxetal (hay là 2,2-đietoxietanamin) sinh ra imin, sản phẩm trung gian này đóng vòng nhờ axit để sinh ra isoquinolin :

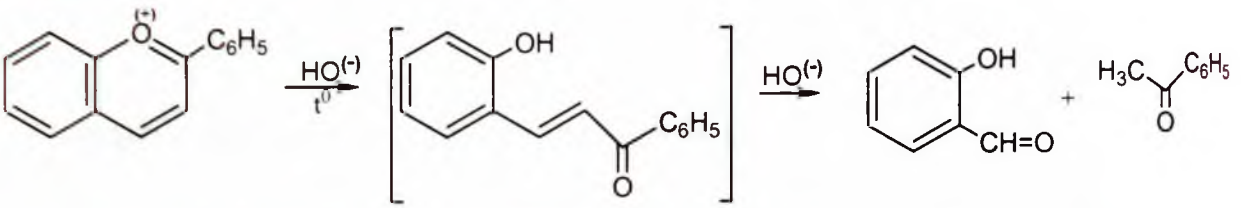
5.5.1.2 Tác dụng của tác nhân nucleophin

Khác với phản ứng electrophin, các muối benzopiryli tham gia phản ứng nucleophin một cách dễ dàng, ngay cả với NaOH, KOH, $Ba(OH)_2$, ...

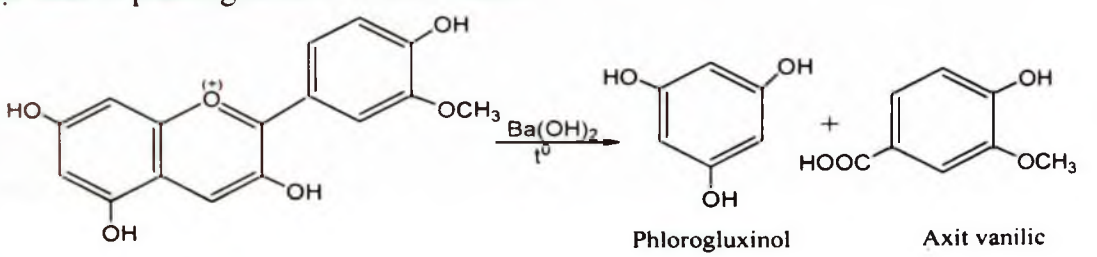
Ion hiđroxyl $HO^{(-)}$ cộng vào vị trí 2 của ion 1-benzopiryli tạo thành crom-3-en-2-ol (hay là 2*H*-1-benzopiran-2-ol). Khi cho thêm axit mạnh, sản phẩm này được chuyển hóa trở lại ion 1-benzopiryli, song trong môi trường trung tính nó tồn tại ở trạng thái cân bằng với (*Z*)-*o*-hiđroxixinamanđehit:



Muối flavyli tác dụng với kiềm nóng sinh ra salixylanđehit và axetophenon theo sơ đồ phản ứng:

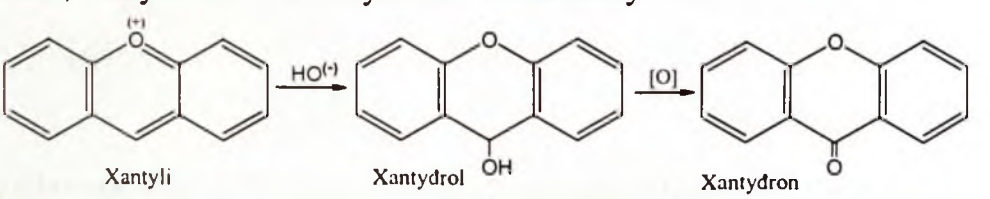


Một dẫn xuất polihiđroxi của muối flavyli là peoniđin tác dụng với bari hiđroxit đun nóng lại sinh ra phlorogluxinol và axit vanilic:



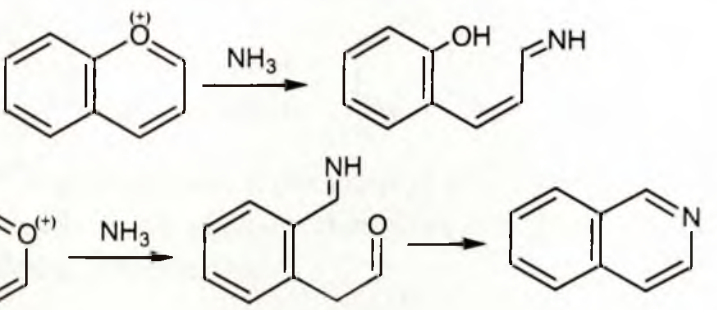
Peoniđin Phlorogluxinol Axit vanilic

Phản ứng của ion hiđroxyl với muối xantyli xảy ra ở vị trí số 9 sinh ra xantyđrol; nếu có chất oxi hóa, xantyđrol có thể chuyển hóa thành xantyđron:

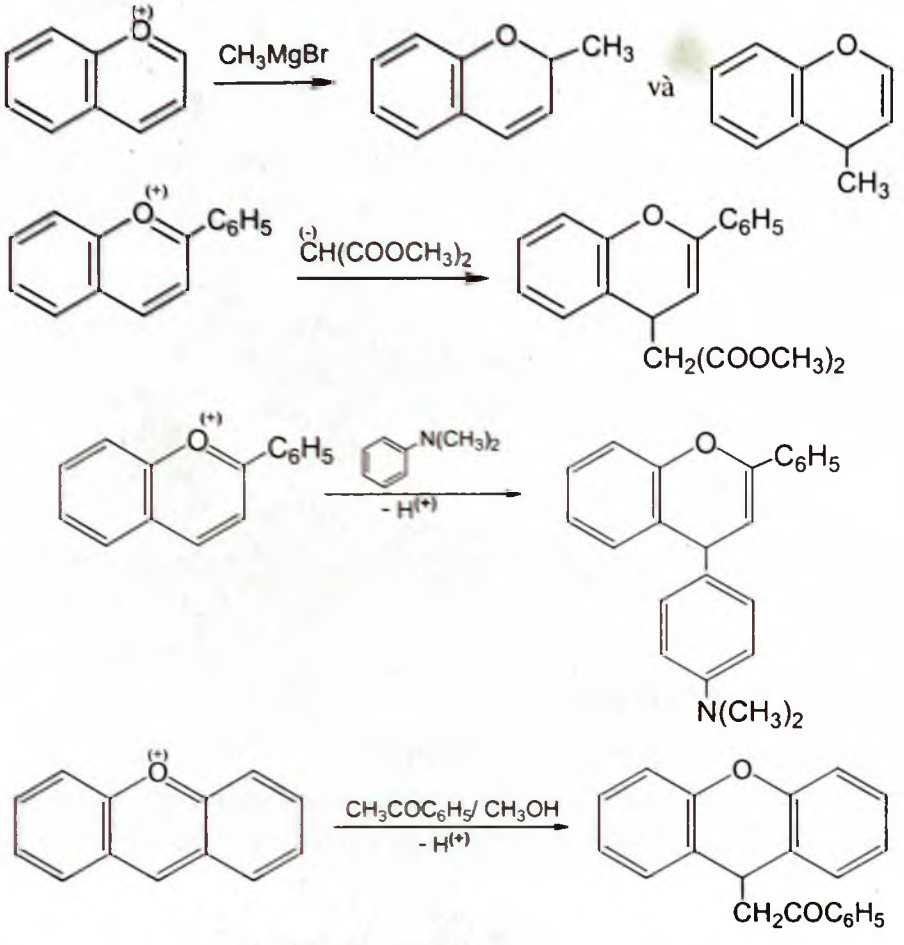


Xantyli Xantyđrol Xantyđron

Amoniac tác dụng với 1-benzopiryli và 2-benzopiryli theo hướng khác nhau, chủ yếu vì trung tâm electrophin ở chất thứ nhất là vị trí 2, còn ở chất thứ hai lại là vị trí 1:

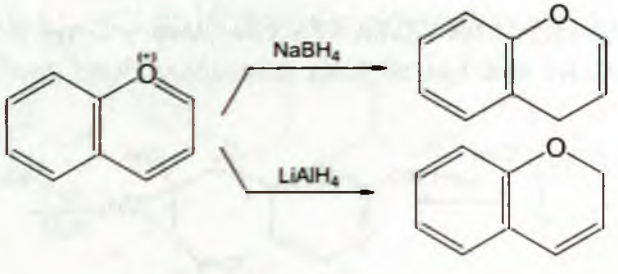


Các tác nhân nucleophin mà trung tâm nucleophin là nguyên tử cacbon tấn công vào vị trí 2 hoặc vào vị trí 4 (nhất là khi vị trí 2 đã bị chiếm) của 1-benzopiryli. Thí dụ:



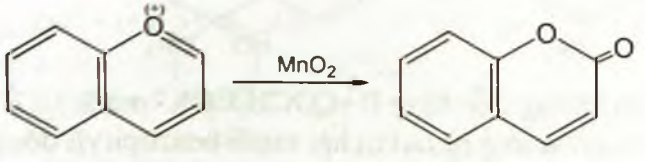
5.5.1.3 Các phản ứng khử và oxi hóa

a) Các muối benzopiryli bị khử bởi $NaBH_4$ cho 4*H*-cromen, trong khi $LiAlH_4$ lại cho 2*H*-cromen:

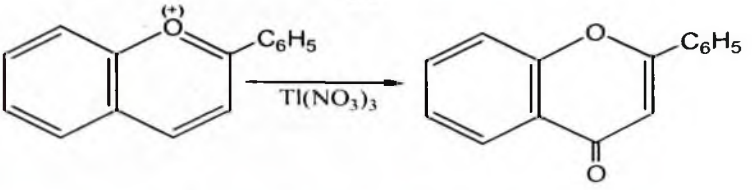


Phản ứng khử muối flavyli thường phức tạp, phụ thuộc nhiều vào chất khử và điều kiện thí nghiệm vì chỉ cần vết axit 4*H*-flaven có thể đồng phân hóa thành 2*H*-flaven. Không những thế, sự "đime hóa" là một hướng thường gặp.

b) Các muối benzopiryli bị oxi hóa bởi MnO_2 cho coumarin:

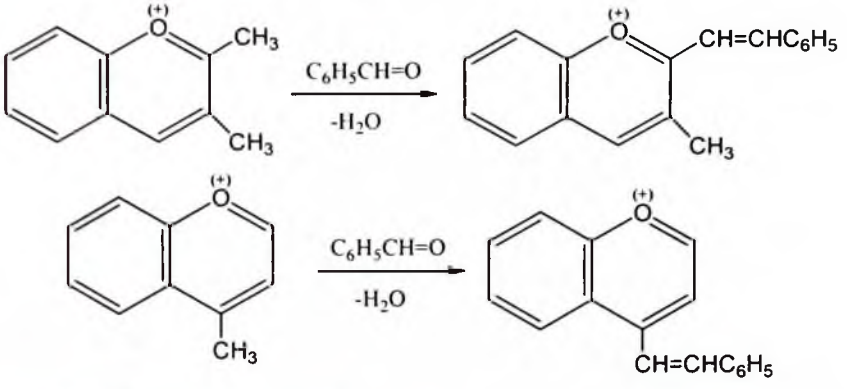


Các muối flavyli bị oxi hóa bởi $Tl(NO_3)_3$ cho flavon:



5.5.1.4 Phản ứng ngưng tụ của các ion 2- và 4-metylbenzopiryli

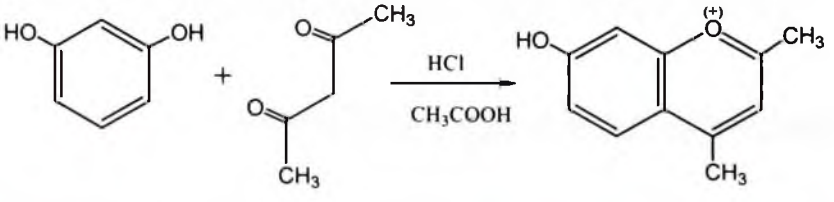
Do ảnh hưởng hút electron của $=\overset{(+)}{O}-$, các nhóm 2-CH_3 và 4-CH_3 đều có tính axit nên dễ dàng ngưng tụ với anđehit thơm. Thí dụ:



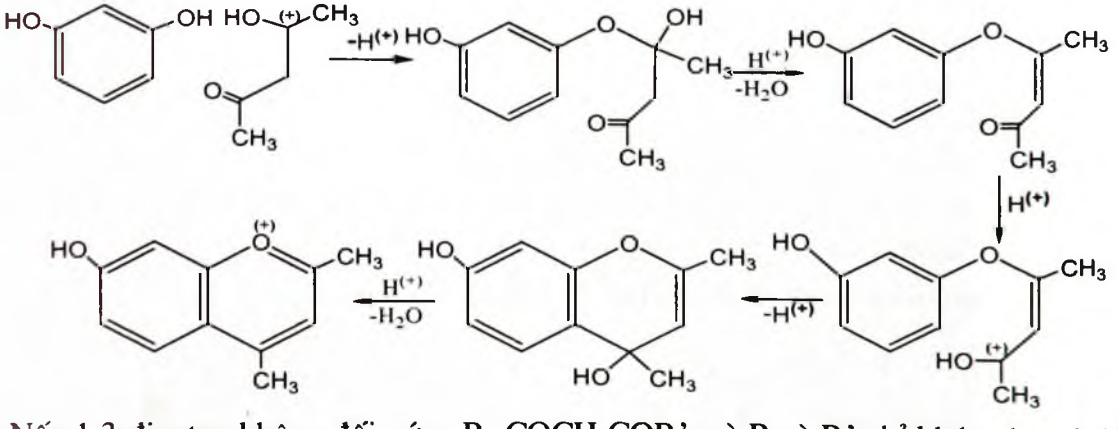
5.5.2 *Tổng hợp muối 1-benzopiryli*

5.5.2.1 Đi từ phenol hoạt động và 1,3-đixeton

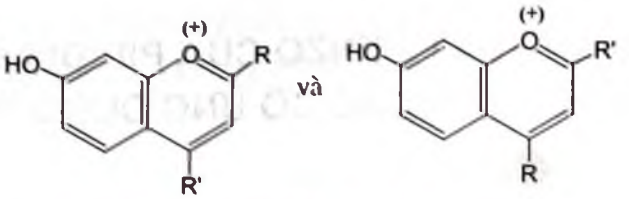
Trong axit axetic có chứa hiđrogen clorua, 1,3-đixeton đối xứng tác dụng dễ dàng với các phenol hoạt động (phenol có vòng thơm được hoạt hóa, như resoxinol, naphtol,...) Thí dụ:



Trong phản ứng trên, một nhóm OH của phenol cộng nucleophin vào một nhóm cacbonyl, còn nhóm OH thứ hai sẽ hoạt hóa vòng thơm tạo điều kiện cho phản ứng đóng vòng:

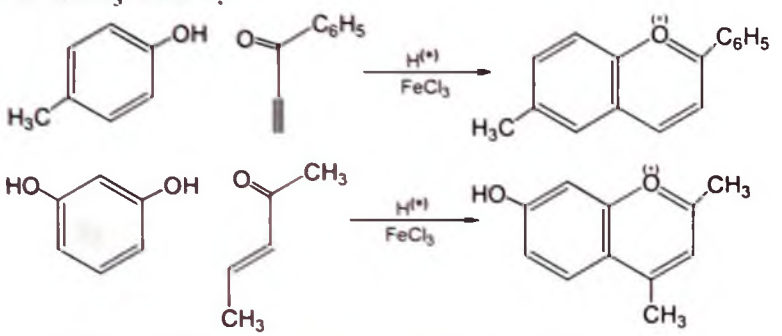


Nếu 1,3-đixeton không đối xứng R–$COCH_2$COR' mà R và R' chỉ khác nhau ít (thí dụ CH_3, CH_3CH_2, ...) thì phản ứng sẽ tạo ra hai muối benzopiryli đồng phân của nhau:

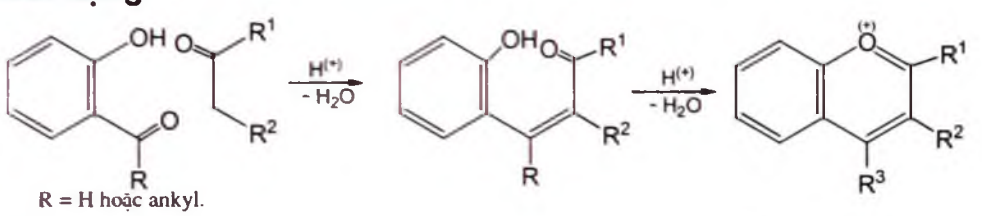


Nếu R và R' khác nhau nhiều thì chỉ sinh ra một muối.

Có thể thay 1,3-đixeton bằng xeton α,β-không no. Trong trường hợp này cần dùng thêm chất oxi hóa là $FeCl_3$. Thí dụ:

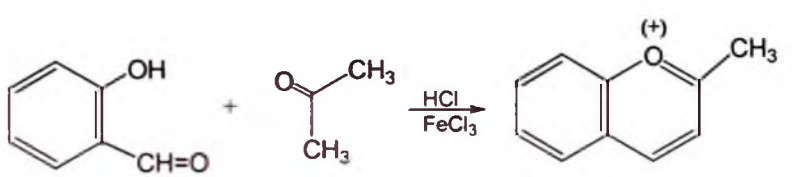


5.5.2.2 Đi từ *o*-hiđroxiaxetophenon hoặc *o*-hiđroxibenzanđehit và xeton có nhóm metylen linh động



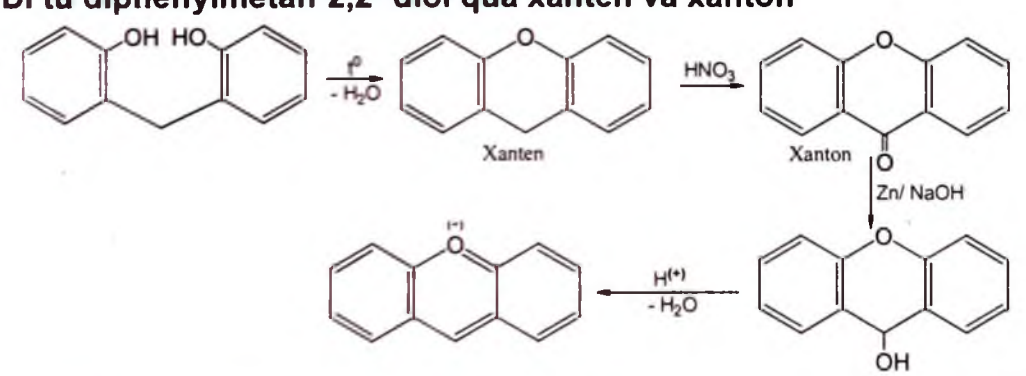
R = H hoặc ankyl.

Thí dụ:

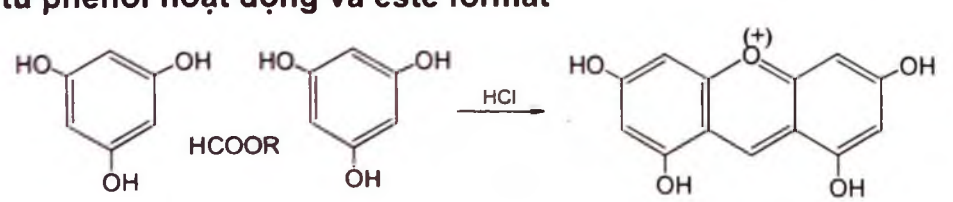


5.5.3 Tổng hợp muối xantyli

5.5.3.1 Đi từ điphenylmetan-2,2'-điol qua xanten và xanton



5.5.3.2 Đi từ phenol hoạt động và este format

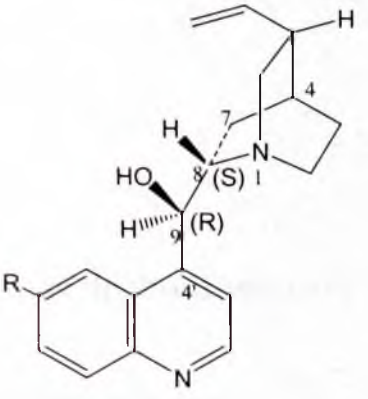


5.6 CÁC DẪN XUẤT BENZO CỦA PIRIĐIN CÓ TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

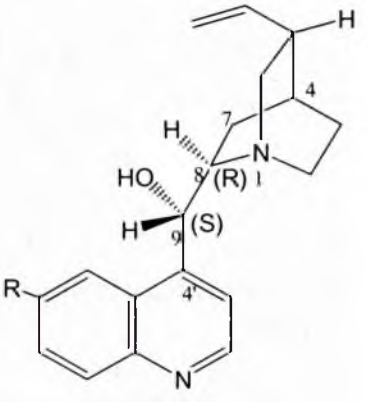
5.6.1 Các dẫn xuất có trong thiên nhiên

Mặc dù quinolin và isoquinolin có trong nhựa than đá, song những hợp chất thiên nhiên quan trọng chứa khung quinolin và isoquinolin là những ankaloit.

Trong vỏ rễ cây *Cinchona officinalis* có hàng chục ankaloit, trong đó có hai cặp đối quang đáng chú ý là cặp cinconin/cinconiđin và cặp quinin/quiniđin:



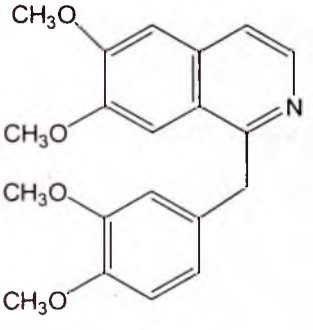
R = H, (8*S*,9*R*); Cinconiđin
R = OCH_3, (8*S*,9*R*); Quinin



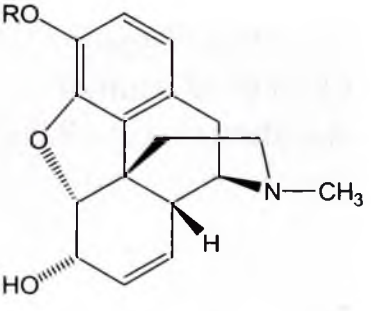
R = H, (8*R*,9*S*); Cinconin
R = OCH_3, (8*R*,9*S*); Quiniđin

Quinin là thuốc trị sốt rét, người ta biết dùng chế phẩm này từ đầu thế kỉ XVII, nhưng phải hơn 100 năm sau (1944) *Woodward* mới tổng hợp toàn phần.

Nhựa quả cây *Papaver somniferum* (cây anh túc, cây thuốc phiện) có chứa nhiều ankaloit với khung isoquinolin hoặc phổ biến là khung isoquinolin đã hiđrogen hóa. Đó là papaverin (0,8 – 0,9%), morphin (4 – 21%), cođein (0,3 – 0,4%), tebain (0,4%), ...



Papaverin

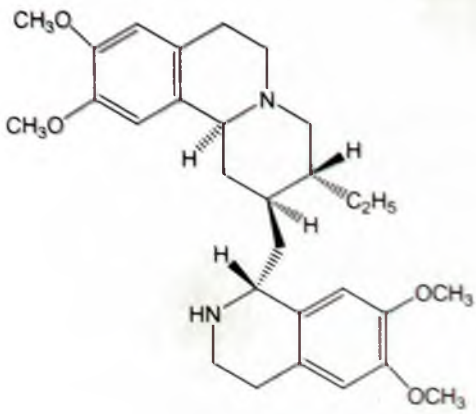


R = H, Morphin
R = CH_3, Cođein

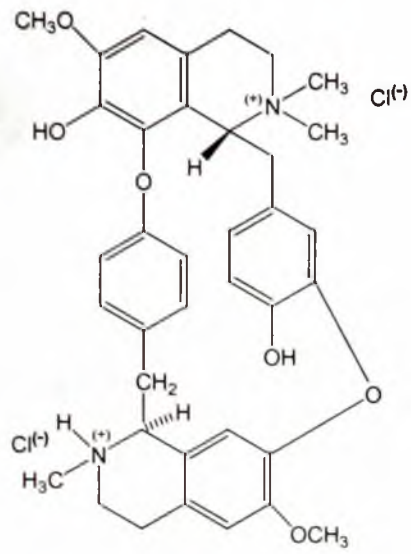
Papaverin được dùng làm thuốc trong các trường hợp đau đầu, đau bụng co thắt ruột, đau cơ bắp,... Morphin có tác dụng giảm đau rất tốt, chống ỉa chảy có hiệu lực cao; mặt khác morphin là chất độc và gây nghiện rất nguy hiểm. Cođein là sản phẩm metyl hóa nhóm OH phenol của morphin, nên hoạt tính giảm đau và gây nghiện đều giảm đi. Tebain có cấu tạo gần với cođein, chỉ khác ở chỗ cả hai nhóm OH đều đã metyl hóa và vòng xiclohexen được thay bằng vòng xiclohexađien. Chú ý rằng sản phẩm điaxetyl hoá morphin bằng anhiđrit axetic có tên *heroin* (hay 3-*O*,6-*O*-điaxetylmorphin) là một chất ma tuý tổng

hợp cực kì nguy hiểm và có độ độc mạnh hơn morphin tới 160 lần (thử trên chuột).

Trong số những ankaloit chứa khung 1,2,3,4-tetrahiđroisoquinolin, quan trọng nhất là emetin và tubocurarin:



Emetin

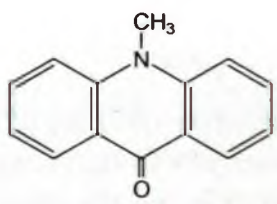


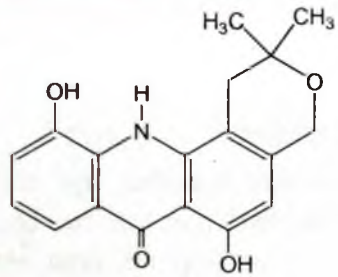
Tubocurarin

Emetin có trong rễ cây *Cephaelis ipecacuanha*; nó có tác dụng diệt khuẩn lị amip rất tốt.

Tubocurarin có trong quả cây *Chondrodendrom tomentosum*, là một chất độc nguy hiểm.

Người ta tìm thấy một số ankaloit chứa khung acriđin ở dạng acriđon. Thí dụ:

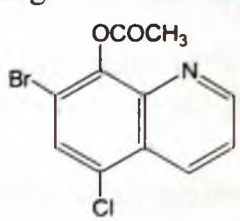


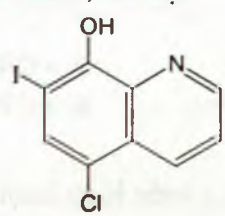


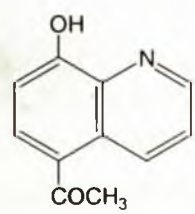
5.6.2 Các dẫn xuất có ứng dụng thực tiễn

5.6.2.1 Các chất diệt khuẩn, diệt nấm

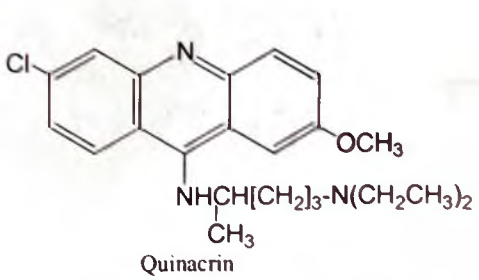
Các dẫn xuất của 8-hiđroxiquinolin thường biểu hiện nhiều hoạt tính sinh học khác nhau, đặc biệt là hoạt tính diệt khuẩn, diệt nấm. Đó là các phức selat của 8-hiđroxiquinolin, các dẫn xuất halogen và nhiều dẫn xuất khác, thí dụ:



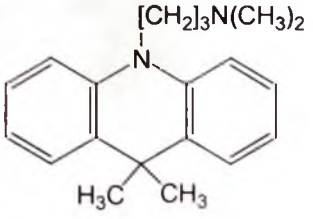




Phức selat của 8-hiđroxiquinolin với đồng(II) được dùng để phòng nấm mốc cho da thuộc; 5-cloro-7-iodo-8-hiđroxiquinolin là chất diệt khuẩn lị. Muối điisoquinolini dưới đây

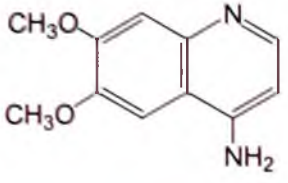


Quinacrin

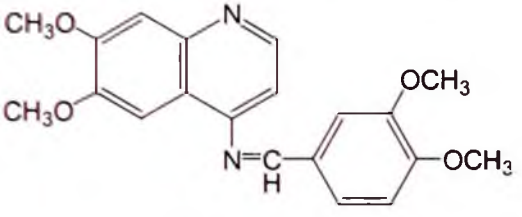


Đimetacrin

Một số dẫn xuất khác nhau của 4-aminoquinolin có hoạt tính giảm đau, hạ sốt, kháng viêm, hạ huyết áp, ... Chẳng hạn, 4-amino-6,7-đimetoxiquinolin (amquinsin) và sản phẩm ngưng tụ với veratranđehit (leniquinsin) là những tác nhân làm giảm huyết áp:



Amquinsin



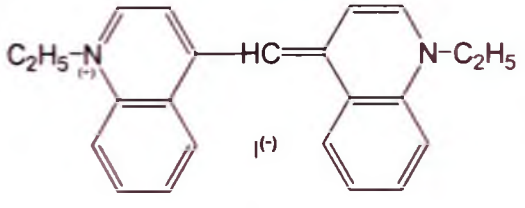
Leniquinsin

Acriflavin, một hỗn hợp của 3,6-điaminoacriđin và 3,6-điamino-10-metylacriđini clorua, là một thuốc chống nhiễm trùng.

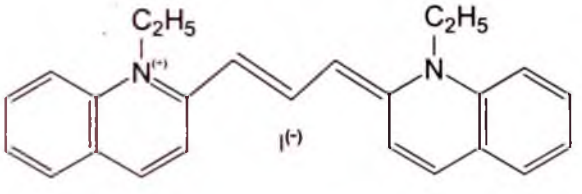
Lí thú là *p*-đimetylaminostirylquinolin và muối iođua bậc bốn có tác dụng ức chế sự phát triển của các khối u và được dùng trong điều trị bệnh máu trắng.

5.6.2.4 Phẩm nhuộm

Cyanin là một nhóm phẩm nhuộm quan trọng dùng trong kĩ thuật ảnh màu, vì chúng chứa cấu trúc có khả năng hấp thụ ánh sáng ở vùng khả kiến và hồng ngoại. Hai chất tiêu biểu là cyanin và pinacynol:



Cyanin



Pinacynol

Dựa theo số lượng nhóm –CH= nối hai nhân quinolin, có thể xếp cyanin và pinacynol vào các loại monometin- và trimetincyanin. Người ta đã tìm được pentametin- và heptametincyanin. Khi thay thế một nhóm –CH= bằng nguyên tử nitrogen azometin –N= ta được các azocyanin; còn khi thay thế vòng quinolin bằng vòng thiazole ta được phẩm thiazolocyanin.

6 DỊ VÒNG THƠM SÁU CẠNH CHỨA NHIỀU NGUYÊN TỬ NITROGEN

6.1 PHẢN ỨNG CỦA VÒNG ĐIAZIN

6.1.1 Phản ứng của nguyên tử nitrogen với tác nhân electrophin 262
6.1.1.1 Proton hoá 262
6.1.1.2 Ankyl hoá 264
6.1.2 Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân electrophin 265
6.1.2.1 Piriđazin 265
6.1.2.2 Pirimiđin 265
6.1.2.3 Pirazin 266
6.1.3 Phản ứng với tác nhân nucleophin 267
6.1.3.1 Phản ứng thế nucleophin nguyên tử hiđrogen 267
6.1.3.2 Phản ứng thế nucleophin nguyên tử halogen 268
6.1.4 Phản ứng của các lithiođiazin và phản ứng được xúc tác bởi paladi 270
6.1.4.1 Phản ứng của lithiođiazin 270
6.1.4.2 Phản ứng được xúc tác bởi paladi 271
6.1.5 Phản ứng với tác nhân oxi hoá và tác nhân khử 272
6.1.5.1 Phản ứng oxi hoá 272
6.1.5.2 Phản ứng khử 274
6.1.6 Phản ứng perixiclic và phản ứng quang hoá 275
6.1.6.1 Phản ứng perixiclic 275
6.1.6.2 Phản ứng quang hoá 276

6.2 PHẢN ỨNG CỦA CÁC DẪN XUẤT THẾ Ở VÒNG ĐIAZIN

6.2.1 Ankylđiazin 277
6.2.1.1 Ankylpiriđazin 277
6.2.1.2 Ankylpirimiđin 277
6.2.1.3 Ankylpirazin 278
6.2.2 Hiđroxiđiazin-Điazinon 279
6.2.2.1 Tautome hoá 279
6.2.2.2 Phản ứng thế electrophin 280
6.2.2.3 Phản ứng với ankyl halogenua và các chất tương tự 281
6.2.3 Aminođiazin 282
6.2.4 Điazincacbanđehit và axetylđiazin 283
6.2.5 Axit điazincacboxylic 285
6.2.6 Điazin N-oxit 285
6.2.6.1 Phản ứng đeoxigen hoá 285
6.2.6.2 Phản ứng thế electrophin 286
6.2.6.3 Phản ứng thế nucleophin 287

6.3 TỔNG HỢP VÒNG ĐIAZIN

6.3.1 Piriđazin và piriđazinon 287
6.3.1.1 Đi từ hợp chất 1,4-đicacbonyl và hiđrazin 287
6.3.1.2 Đi từ 1,2-đixeton, este có nhóm metylen linh động và hiđrazin. Tổng hợp *Schmidt-Druey* 289
6.3.1.3 Đi từ 1,2,4,5-tetrazin và ankin hoặc anken 289
6.3.1.4 Đi từ 1,3-đien và đietyl azođicacboxylat 290

6.3.2 Pirimiđin và pirimiđinon *290*
6.3.2.1 Đi từ hợp chất 1,3-đicacbonyl và hợp phần N-C-N 290
6.3.2.2 Đi từ este xianoaxetic hoặc malononitrin 292
6.3.2.3 Đi từ etoxiacriloyl isoxianat và amin bậc một 293

6.4 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP BENZOĐIAZIN

6.4.1 Phản ứng của benzođiazin *296*
6.4.1.1 Phản ứng thế electrophin 297
6.4.1.2 Phản ứng với tác nhân nucleophin 298
6.4.1.3 Phản ứng oxi hoá 300
6.4.1.4 Các phản ứng khác 301
6.4.2 Tổng hợp benzođiazin *304*
6.4.2.1 Cinolin 304
6.4.2.2 Phtalazin 305
6.4.2.3 Quinazolin 306
6.4.2.4 Quinoxalin 307

6.5 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP TRIAZIN

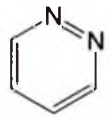
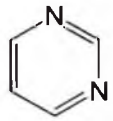
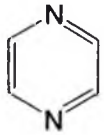
6.5.1 1,3,5-Triazin *308*
6.5.1.1 Phản ứng thế electrophin 308
6.5.1.2 Phản ứng với tác nhân nucleophin 308
6.5.1.3 Phản ứng *Diels-Alder* với các dẫn xuất của axetilen 309
6.5.1.4 Tổng hợp 1,3,5-triazin 310
6.5.2 1,2,4-Triazin *311*
6.5.3 1,2,3-Triazin *312*

6.6 CÁC HỢP CHẤT CHỨA VÒNG ĐIAZIN/TRIAZIN CÓ TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

6.6.1 Các hợp chất chứa vòng điazin/triazin có trong thiên nhiên *313*
6.6.1.1 Piridazin 313
6.6.1.2 Pirimiđin 313
6.6.1.3 Pirazin 316
6.6.1.4 Triazin 318
6.6.2 Các hợp chất chứa vòng điazin/triazin có ứng dụng trong thực tiễn *318*
6.6.2.1 Piridazin 318
6.6.2.2 Pirimiđin 319
6.6.2.3 Pirazin 322
6.6.2.4 Triazin 323

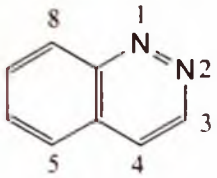
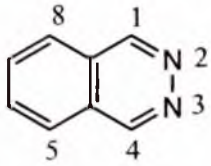
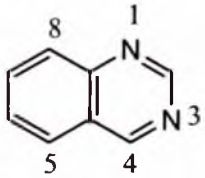
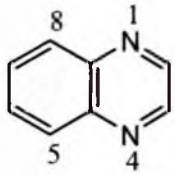
Các dị vòng thơm sáu cạnh chứa hai và ba nguyên tử nitrogen được gọi tên hệ thống lần lượt là điazin và triazin.

Điazin có 3 đồng phân, cả ba đều có tên thông thường rất thông dụng :

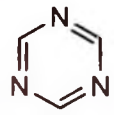
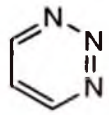
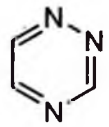
	Piridazin (1,2-Điazin)	Pirimiđin (1,3-Điazin)	Pirazin (1,4-Điazin)
t_{nc} (°C) :	-6,4	22,5	54
t_s (°C) :	207	124	121

Các *benzođiazin* cũng được gọi theo tên thông thường, đó là:

	Cinolin (1,2-Điazanaphtalen)	Phtalazin (2,3-Điazanaphtalen)	Quinazolin (1,3-Điazanaphtalen)	Quinoxalin (1,4-Điazanaphtalen)
t_{nc} (°C) :	40 - 41	90 - 91	48	31
t_s (°C) :	114	315 - 317	243	220 - 223

Tương tự điazin, các *triazin* cũng có 3 đồng phân, song thường được gọi theo tên hệ thống:

1,3,5-Triazin 1,2,3-Triazin 1,2,4-Triazin

Có 2 *benzotriazin* là benzo-1,2,3-triazin và benzo-1,2,4-triazin.

Các dị vòng thơm sáu cạnh chứa bốn và năm nguyên tử nitrogen, có tên lần lượt là *tetrazin* và *pentazin*, chưa được nghiên cứu nhiều.

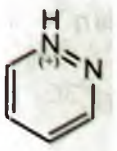
Trong số các poliazin trên, *pirimiđin* có tầm quan trọng đặc biệt, vì là thành phần cấu tạo của các bazơ nitrogen uraxin, thimin và cytozin trong phân tử axit nucleic.

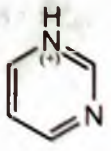
6.1 PHẢN ỨNG CỦA VÒNG ĐIAZIN

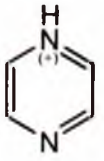
6.1.1 Phản ứng của nguyên tử nitrogen với tác nhân electrophin

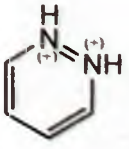
6.1.1.1 Proton hoá

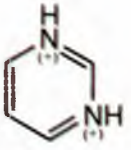
Các điazin là những bazơ yếu hơn nhiều so với piriđin và có thể coi là những monobazơ. Điều này thể hiện ở các giá trị pK_a của axit liên hợp:

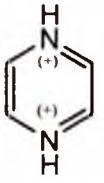

2,33


1,31


0,65


-7,1


-6,3


-6,6

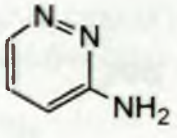
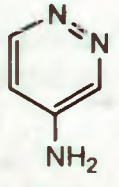
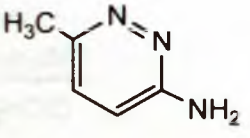
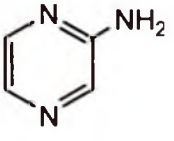
Sự giảm tính bazơ (so với piriđin) là đo ảnh hưởng hút electron của nguyên tử nitrogen thứ hai. Trong số ba điazin, piriđazin có tính bazơ mạnh nhất đo cặp electron không liên kết của nguyên tử nitrogen kề bên; còn pirazin có tính bazơ yếu nhất có thể vì tương tác liên hợp giữa các nguyên tử nitrogen đã proton hoá và còn trung hoà điện.

N,N'-Điproton hoá các điazin cực kì khó khăn và chỉ xảy ra trong môi trường axit rất mạnh, vì vậy có thể coi như điazin là những monobazơ.

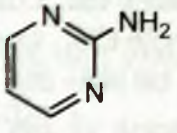
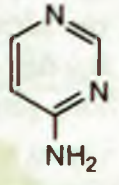
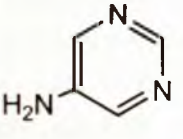
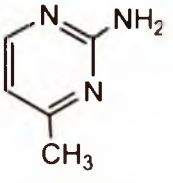
Các nhóm thế đẩy electron đều làm tăng tính bazơ với mức độ tùy thuộc bản chất và vị trí của nhóm thế. Thí dụ pK_a của một số dẫn xuất piriđazin và pirimiđin như sau:

	pK_a		pK_a
Piriđazin	2,33	Pirimiđin	1,31
4-Metylpiriđazin	2,92	4-Metylpirimiđin	2,0
3-Metoxipiriđazin	2,52	4-Hiđroxipirimiđin (pirimiđin-4-on)	1,85
4-Metoxipiriđazin	3,70	4-Metoxipirimiđin	2,5
3,6-Đimetylpiriđazin	1,61	4,6-Đimetylpirimiđin	2,8

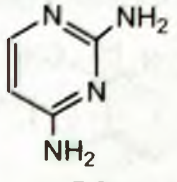
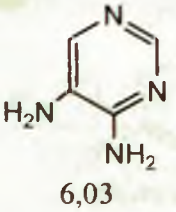
Tương tự như ở dãy piriđin, nhóm amino trong vòng điazin thường làm tăng mạnh tính bazơ, đặc biệt khi ở vị trí thuận lợi cho hiệu ứng +*C*. Thí dụ:

pK_a : 5,19 6,69 5,32 3,1

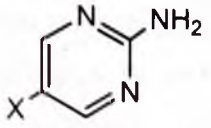





pK_a : 3,54 5,71 2,8 4,15

pK_a : 7,3 6,03 7,63

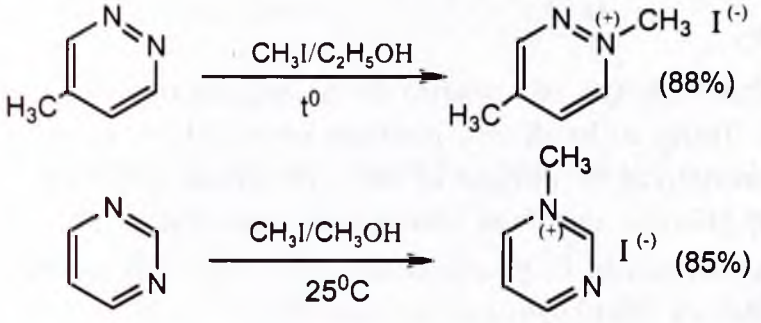
Trái với nhóm thế đẩy electron, các nhóm thế hút electron làm giảm tính bazơ Thí dụ:



X :	H	Br	CN	NO_2
pK_a :	3,54	1,95	0,7	0,35

6.1.1.2 Ankyl hoá

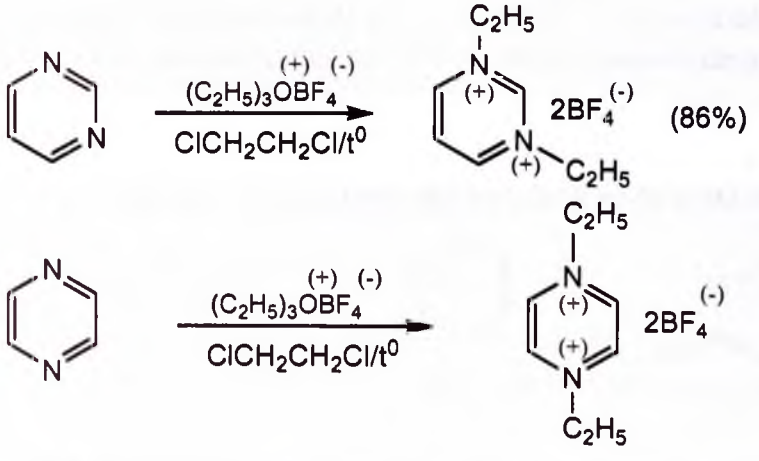
Các điazin phản ứng với ankyl halogenua cho muối monoankylđiazini, đôi khi còn dễ hơn cả piriđin. Thí dụ:



Phản ứng điankyl hoá diazin không xảy ra với các ankyl halogenua đơn giản, song có thể xảy ra với các tác nhân ankyl hoá mạnh là muối triankyloxoni, mà trình tự độ mạnh như sau:

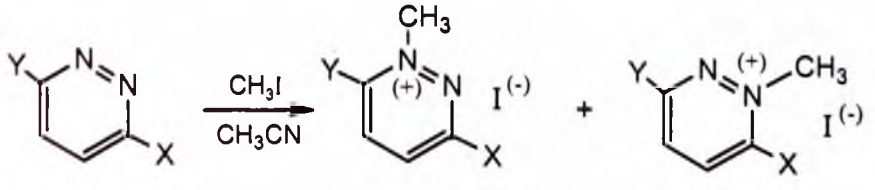
$$(CH_3)_3O^{(+)}BF_4^{(-)} > (C_2H_5)_3O^{(+)}BF_4^{(-)} > (C_3H_7O)_3O^{(+)}BF_4^{(-)}$$

Thí dụ:



Vị trí monoankyl hoá điazin phụ thuộc vào hiệu ứng nhóm thế. Chẳng hạn, nhóm 4-CH_3 định hướng ankyl hoá vào vị trí 1 do hiệu ứng đẩy electron của CH_3, trong khi đó nhóm 3-CH_3 cũng định hướng vào vị trí 1 do hiệu ứng không gian đã cản trở phản ứng ở vị trí 2.

Khi có mặt đồng thời hai nhóm thế, sẽ xảy ra sự cạnh tranh về ảnh hưởng của hai nhóm thế đó, bao gồm cả ảnh hưởng electron và ảnh hưởng không gian. Thí dụ:



1-Metylpiriđazini 2-Metylpiriđazini

X	Y	1-Metylpiriđazini (%)	2-Metylpiriđazini (%)
CH_3	H	78	22
$COOCH_3$	H	>92	<8
CH_3	Cl	21	79
CH_3	NH_2	45	55
CH_3	CH_3CONH	11	89
Cl	NH_2	69	31

6.1.2 Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân electrophin

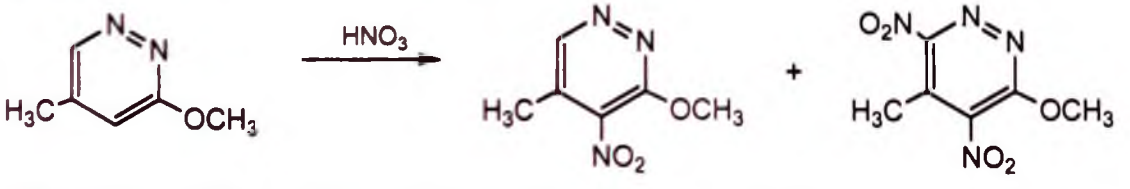
Nếu như piriđin có khả năng phản ứng rất kém đối với tác dụng của các tác nhân electrophin do sự có mặt của nguyên tử nitrogen trong vòng, thì khả năng đó đối với các điazin còn kém hơn nữa, vì sự có mặt của hai nguyên tử nitrogen-piriđin. Cụ thể là các điazin không nhóm thế và các ankylđiazin đơn giản không tham gia các phản ứng nitro hoá và sunfo hoá. Riêng các phản ứng halogen hoá có thể xảy ra, song đó không phải là phản ứng thế electrophin thông thường, mà là phản ứng theo cơ chế cộng-tách. Trong số 3 điazin, chỉ riêng pirimiđin có nguyên tử C^5 không phải là α- hoặc γ- đối với nguyên tử nitrogen của vòng nên có khả năng thế electrophin nổi trội. Theo quy luật chung, các nhóm thế đẩy electron trong vòng điazin làm tăng khả năng phản ứng.

6.1.2.1 Piriđazin

Các vị trí 3, 4, 5 và 6 của piriđazin đều nghèo mật độ electron do hiệu ứng *–C* của các nguyên tử nitrogen, cho nên các phản ứng thế electrophin đều khó xảy ra ngay cả khi có mặt một vài nhóm thế đẩy electron.

Nitro hoá 4-amino-3,6-đimetoxipiriđazin cho dẫn xuất 5-nitro:

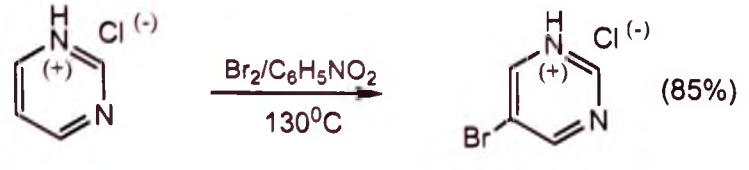
Trong trường hợp nitro hoá 3-metoxi-5-metylpiriđazin sản phẩm thu được là các dẫn xuất 4-nitro- và 4,6-đinitro-, điều đó chứng tỏ phản ứng ưu tiên xảy ra ở vị trí 4:

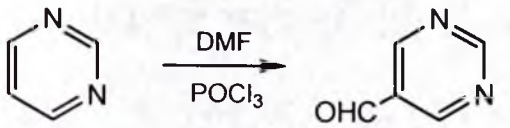


Clo hoá trực tiếp 3,6-đicloropiriđazin bằng PCl_5 cho 3,4,5,6-tetracloropiriđazin.

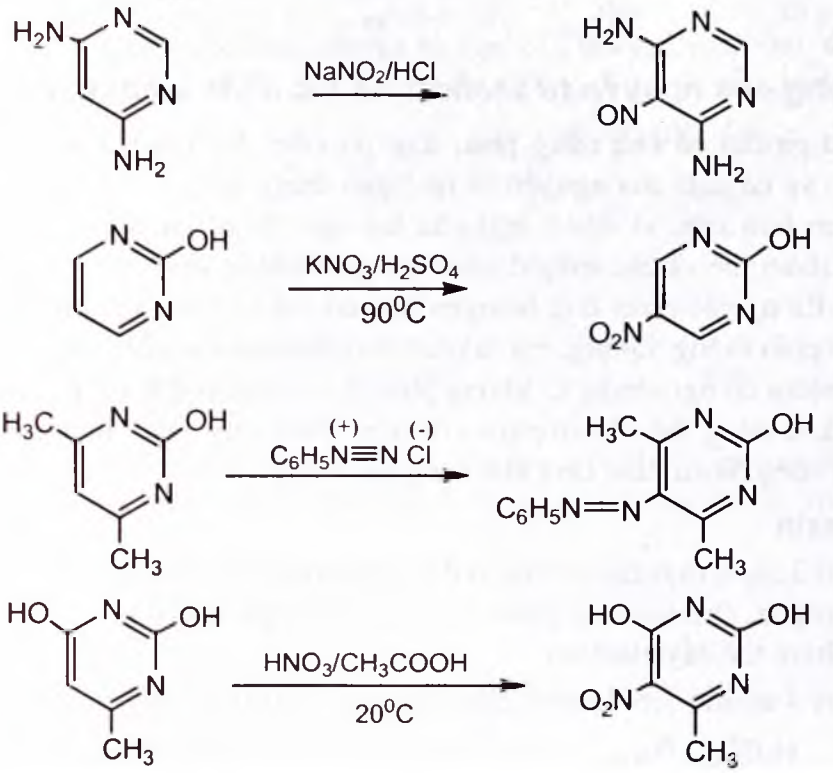
6.1.2.2 Pirimiđin

Mặc dù cũng có hai nguyên tử nitrogen-piriđin, song pirimiđin tham gia các phản ứng như halogen hoá, *Vilsmeier*,..... tạo ra sản phẩm thế ở vị trí 5:





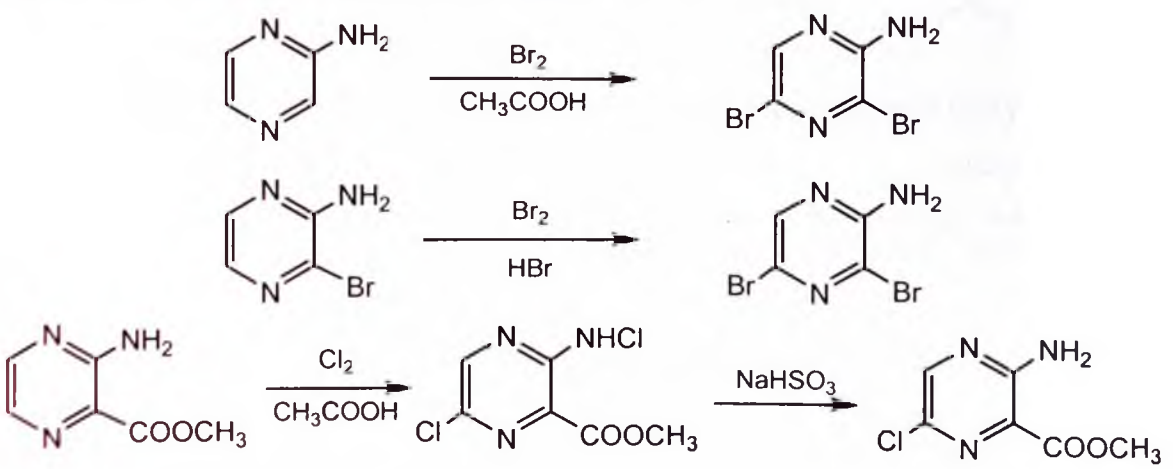
Sự có mặt các nhóm thế đẩy electron như CH_3, OH, NH_2,... làm tăng khả năng phản ứng thế electrophin đến mức có thể thực hiện được các phản ứng như nitro hoá, nitroso hoá, sunfo hoá, ... và cả phản ứng ghép với muối điazoni. Thí dụ:



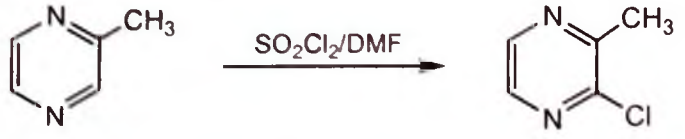
Phản ứng ghép với muối điazoni có tầm quan trọng đặc biệt trong tổng hợp dẫn xuất 5-amino- của pirimiđin, vì phản ứng ghép cũng như phản ứng khử tiếp theo đều xảy ra trong điều kiện êm dịu.

6.1.2.3 Pirazin

Khả năng phản ứng thế electrophin của pirazin rất kém. Tuy vậy, có thể halogen hoá một số dẫn xuất của pirazin chứa nhóm thế hoạt hoá (*+I, +C*). Khi ấy, nhóm thế sẽ định hướng thế vào vị trí *ortho* hoặc *para* đối với nó. Thí dụ:

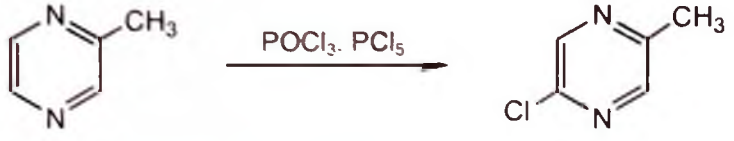


Đáng chú ý là 2-metylpirazin dễ bị clo hoá vào vị trí *ortho* đối với nhóm metyl. Tuy vậy, đây không phải là phản ứng thế electrophin bình thường mà có thể là một phản ứng theo cơ chế cộng-tách:



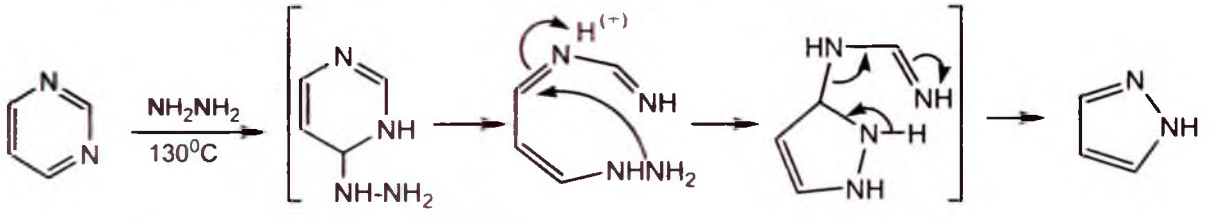
Trong phản ứng trên, có thể thay SO_2Cl_2/DMF bằng clo, song khi ấy phản ứng có thể xảy ra một phần ở nhóm metyl.

Khi dùng hỗn hợp $POCl_3$ và PCl_5 để clo hoá, phản ứng sẽ xảy ra ở vị trí *para* đối với nhóm metyl:



6.1.3 Phản ứng với tác nhân nucleophin

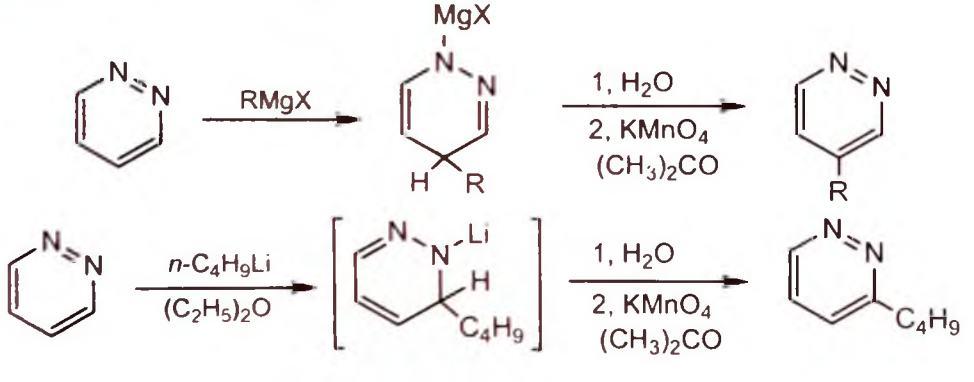
Về lí thuyết, sự có mặt đồng thời hai nguyên tử nitrogen-piriđin trong vòng làm cho các điazin dễ tham gia các phản ứng với tác nhân nucleophin. Trong thực tế, pirazin được amin hoá trực tiếp bằng $NaNH_2/NH_3$, 4-metylpirimiđin phản ứng với $NaNH_2$ trong đecalin đun nóng,... song có ít công trình công bố chi tiết về phản ứng thế nucleophin trực tiếp đối với điazin và hầu như chưa có công trình nào về amin hoá piridazin. Không những thế, một số phản ứng của điazin với tác nhân nucleophin diễn biến phức tạp, chẳng hạn phản ứng của pirimiđin với hiđrazin dẫn tới sự mở vòng rồi đóng vòng thành pirazole:



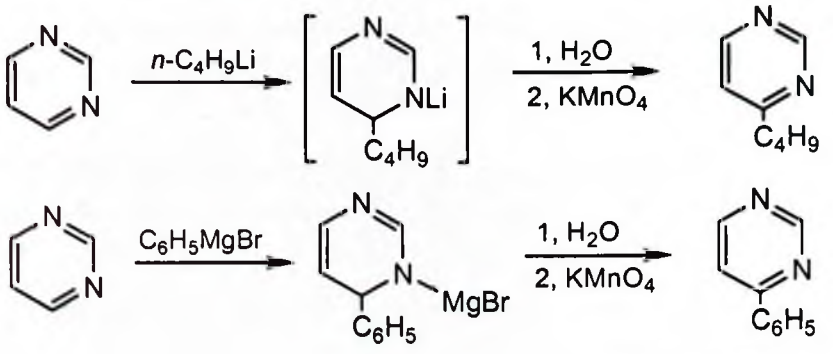
6.1.3.1 Phản ứng thế nucleophin nguyên tử hiđrogen

a) *Ankyl hoá và axyl hoá*

Các điazin dễ cộng ankyl- và aryllithi cũng như hợp chất cơ magie tạo ra các sản phẩm đihiđro dễ dàng bị thơm hoá bởi các chất oxi hoá như $KMnO_4$,... Trong phản ứng với hợp chất cơ lithi, pirimiđin phản ứng ở C^4 và piriđazin ở C^3, song thuốc thử *Grignard* đều tác dụng vào C^4. Thí dụ:

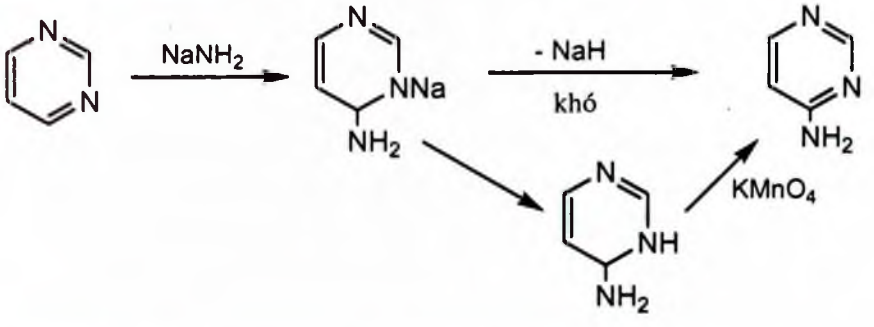


(77%)



b) *Amin hoá*

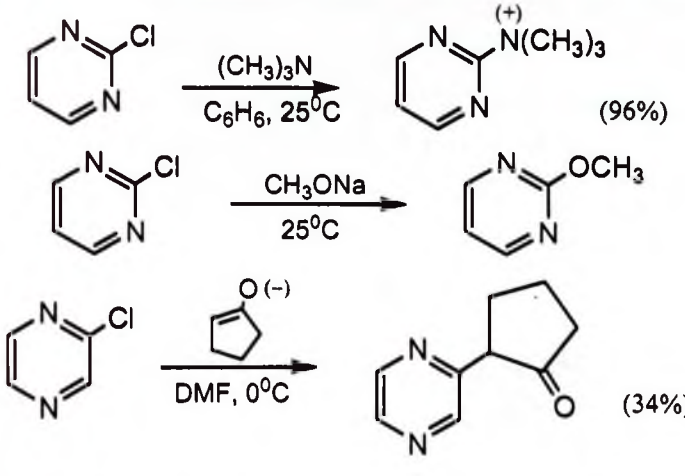
Ta biết rằng phản ứng amin hoá *Chichibabin* gồm hai giai đoạn chính là cộng $NaNH_2$ và tách hiđrua để thơm hoá. Đối với các điazin, giai đoạn thứ nhất xảy ra dễ dàng, trái lại giai đoạn thứ hai rất khó khăn. Thí dụ:



Đối với piridazin và pirazin, việc chuyển các sản phẩm cộng tương tự thành 4-aminopiriđazin và 2-aminopirazin cũng cần dùng chất oxi hoá như $KMnO_4$. 2-Aminopirazin được điều chế dễ dàng bằng phản ứng của amoniac với dẫn xuất halogen tương ứng.

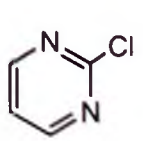
6.1.3.2 Phản ứng thế nucleophin nguyên tử halogen

Trừ 5-halopirimiđin, tất cả halođiazin đều phản ứng dễ dàng với các tác nhân nucleophin như amin, ancolat, thioancolat, anion malonat, ... Thí dụ:

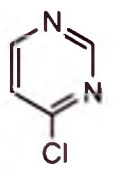


Khả năng phản ứng của các halođiazin phụ thuộc bản chất của halogen (Cl, Br, F), vị trí của nguyên tử halogen trong vòng, bản chất của tác nhân nucleophin và ảnh hưởng của các nhóm thế trong dị vòng. Nhìn chung, các halopirimiđin (trừ 5-halopirimiđin) có khả

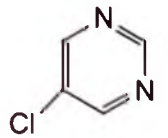
năng thế nucleophin cao hơn các halopiriđazin và halopirazin. Tất cả các halođiazin đều có khả năng phản ứng cao hơn các halopiriđin. Chẳng hạn, trong trường hợp cụ thể của phản ứng với 4-nitrophenolat ở 50°C, tốc độ tương đối (lấy clorobenzen làm chuẩn bằng 1) như sau:



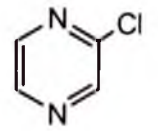
$6,3.10^{16}$



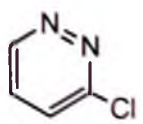
$1,1.10^{15}$



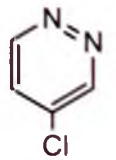
$1,2.10^{13}$



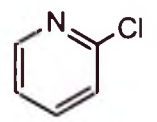
$4,1.10^{14}$



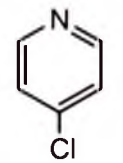
$1,2.10^{14}$



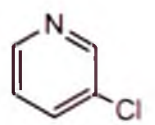
$1,9.10^{14}$



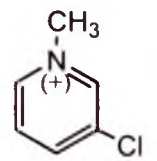
$2,7.10^{8}$



$7,4.10^{9}$

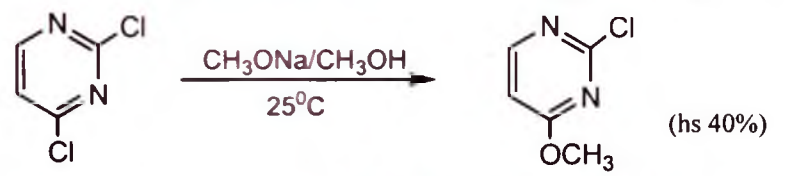


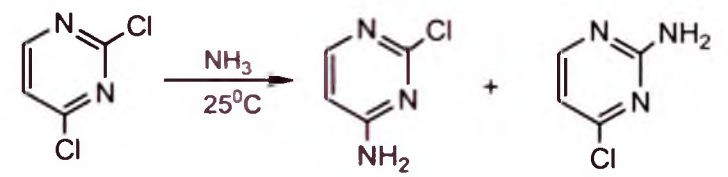
$9,0.10^{4}$

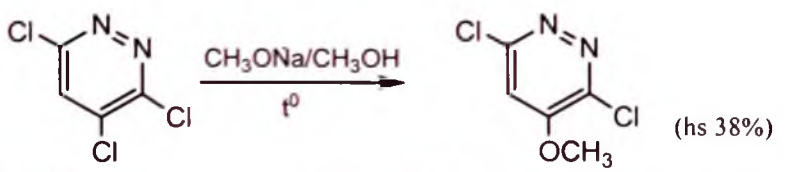


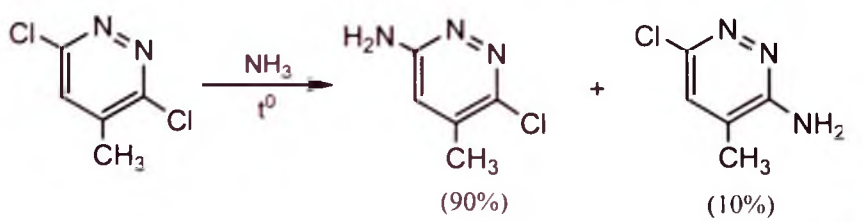
$1,3.10^{21}$

Các thí dụ sau đây minh họa một phần nào về khả năng phản ứng tương đối:

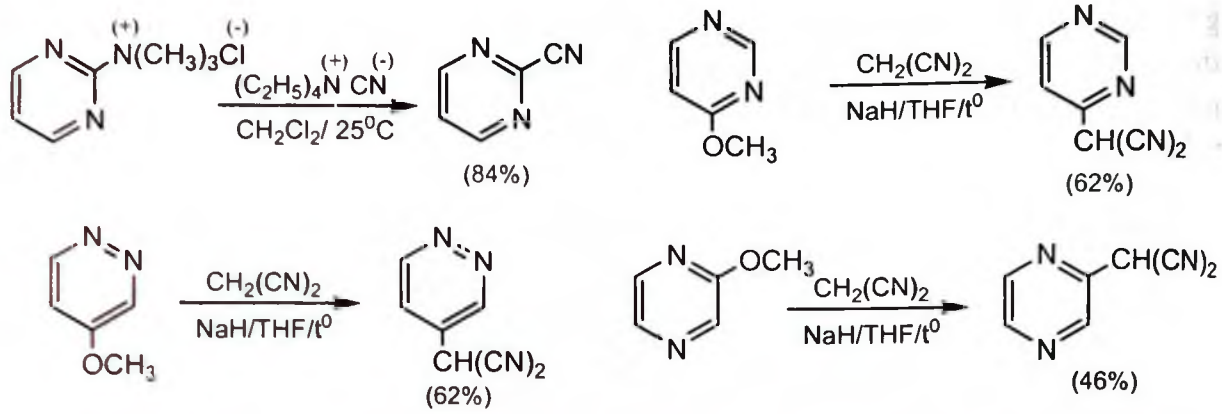








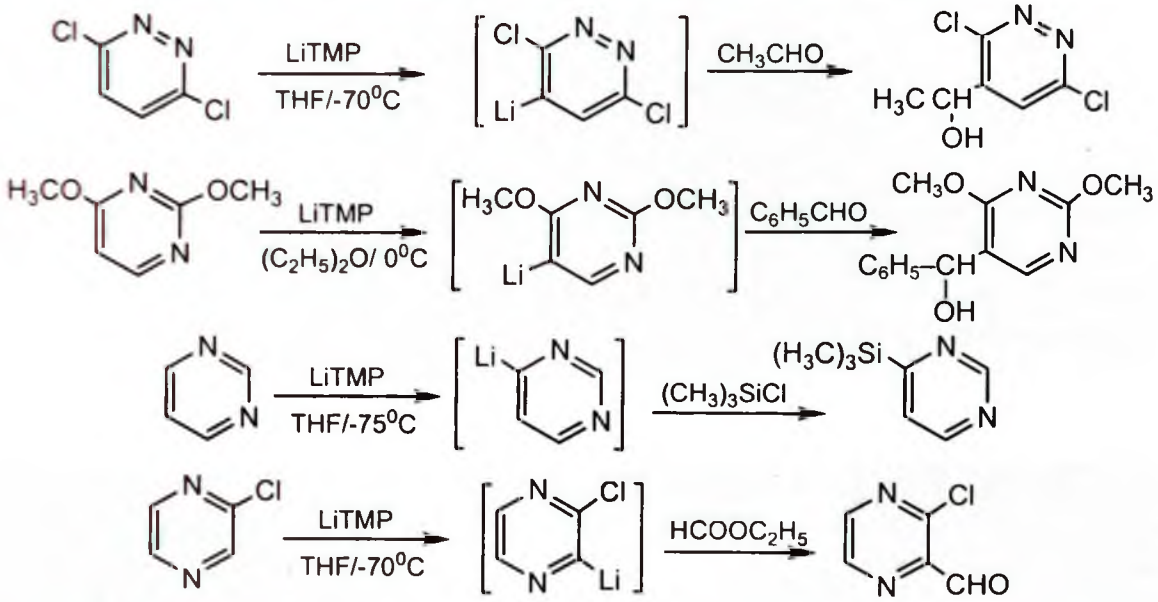
Chú ý rằng, ngoài nguyên tử halogen, một số nhóm thế khác như $-N^{(+)}R_3$, $-OCH_3$, $-SO_2CH_3$, ... cũng có thể bị thế nucleophin. Thí dụ:



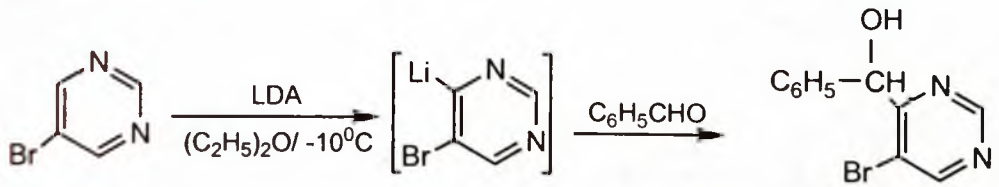
6.1.4 Phản ứng của các lithiođiazin và phản ứng được xúc tác bởi paladi

6.1.4.1 Phản ứng của lithiođiazin

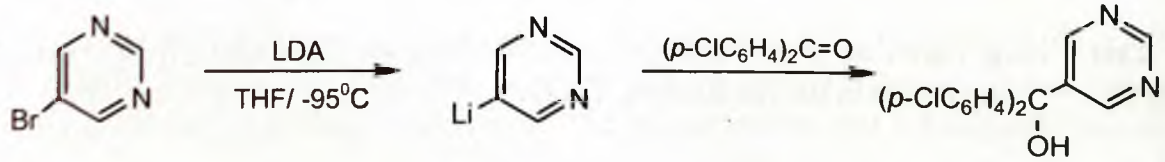
Lithiođiazin thường sinh ra khi cho điazin tác dụng với lithi 2,2,6,6-tetrametylpiperiđua (LiTMP) và tham gia chuyển hoá ngay khi có mặt của một số chất electrophin. Thí dụ:



Tương tự LiTMP, lithi điisopropylamiđua (LDA) cũng có thể tạo ra lithiođiazin để tham gia chuyển hoá tiếp theo. Thí dụ:



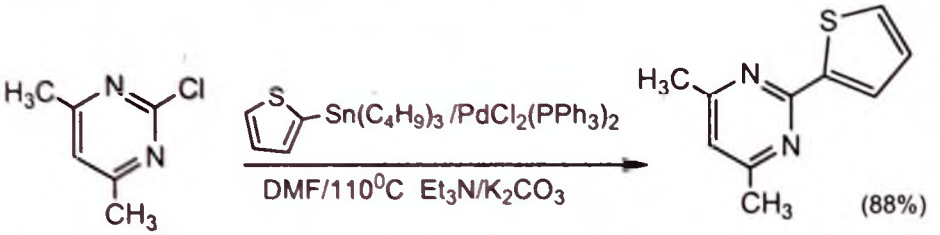
Khác với LiMP và LDA, *n*-butyllithi có thể gây nên sự trao đổi lithi/halogen đối với halođiazin. Thí dụ:

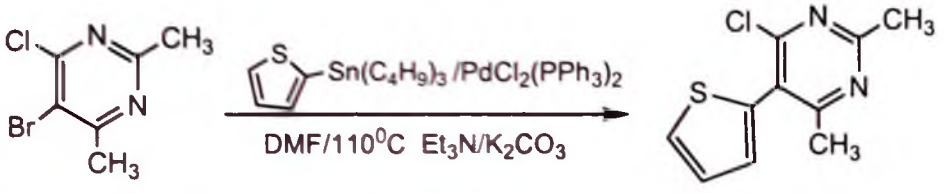


5.1.4.2 Phản ứng được xúc tác bởi paladi

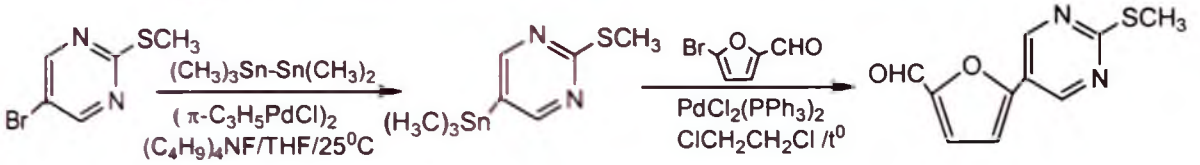
Những phản ứng xảy ra ở vòng điazin được xúc tác bởi paladi gồm nhiều loại, phần lớn là những phản ứng ghép với sự tham gia của các halođiazin, nhất là các halopirimiđin. Sau đây là một số thí dụ:

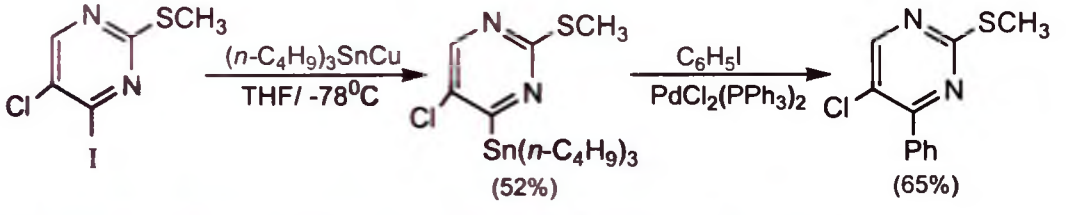
• Phản ứng ghép halođiazin với hợp chất cơ thiếc:



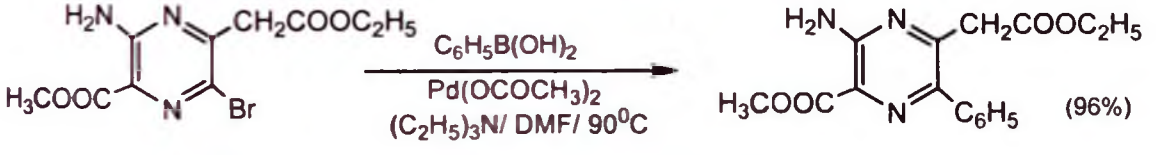


• Phản ứng ghép hợp chất cơ thiếc của điazin với dẫn xuất halogen:

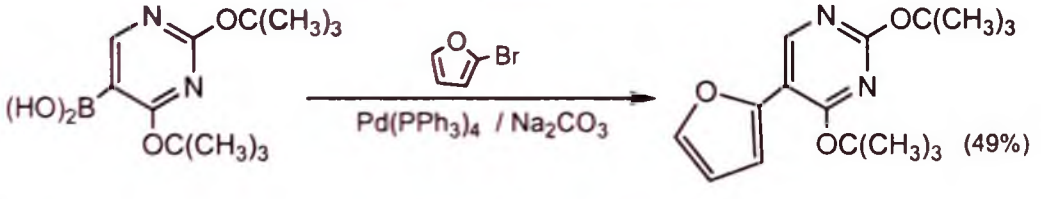




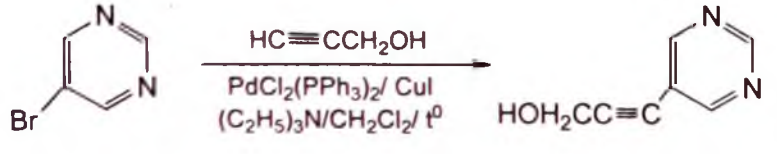
• Phản ứng giữa halođiazin với axit phenylboronic $C_6H_5B(OH)_2$:

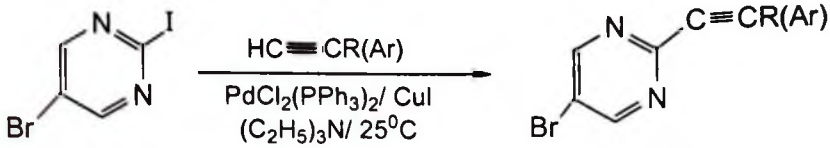


hoặc phản ứng giữa axit điazinylboronic với dẫn xuất halogen khác:

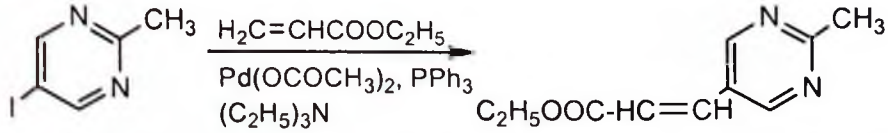


• Phản ứng ghép halođiazin với dẫn xuất của ankin:

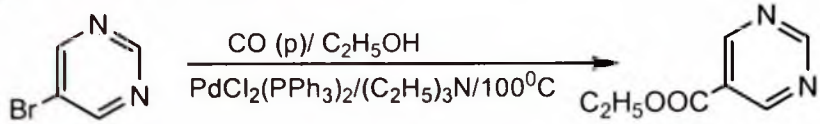




• Phản ứng ghép halođiazin với dẫn xuất của anken:



• Phản ứng cacbonyl hoá có mặt ancol sinh ra este:



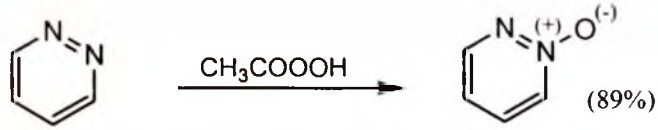
6.1.5 Phản ứng với tác nhân oxi hoá và tác nhân khử

6.1.5.1 Phản ứng oxi hoá

Các nguyên tử cacbon của vòng điazin rất bền đối với các tác nhân oxi hoá. Tuy vậy, nguyên tử nitrogen của vòng có thể bị oxi hoá thành *N*-oxit nhờ các chất oxi hoá thường vẫn dùng để chuyển hoá piriđin thành piriđin *N*-oxit.

a) *Piriđazin*

Chất oxi hoá được dùng rộng rãi nhất là axit peraxetic, điều chế *in situ*. Ngoài ra, có thể dùng axit trifluoroperaxetic/ete, axit perbenzoic hoặc axit *m*-cloroperbenzoic/cloroform, axit monoperoximaleic/metylen clorua, ... Thí dụ:

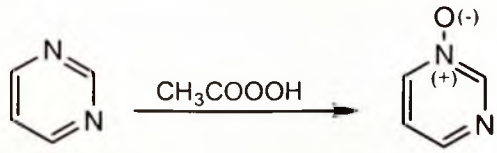


Các dẫn xuất thế không đối xứng của piriđazin bị oxi hoá cho hỗn hợp hai *N*-oxit đồng phân. 4-Metylpiriđazin cho 2-oxit và 1-oxit với tỉ lệ 4 : 1; tỉ lệ đó đối với 3-metylpiriđazin là 3 : 1. 3-Aminopiriđazin cho sản phẩm chính là 2-oxit còn sản phẩm phụ là 1-oxit. Trong khi đó, 3-metoxipiriđazin lại cho sản phẩm chính là 1-oxit.

3,4-Đimetylpiriđazin bị oxi hoá bởi H_2O_2/CH_3COOH cho hỗn hợp gồm 1-oxit (36%) và 2-oxit (16%). Ngược lại, 6-cloro-3,4-đimetylpiriđazin cho chủ yếu là 2-oxit (83%) và chỉ rất ít 1-oxit (0,7%); còn 6-metoxi-3,4-đimetylpiriđazin, 6-metoxi-3-metylpiriđazin và 6-etoxi-3-metylpiriđazin chỉ cho sản phẩm duy nhất là 2-oxit tương ứng.

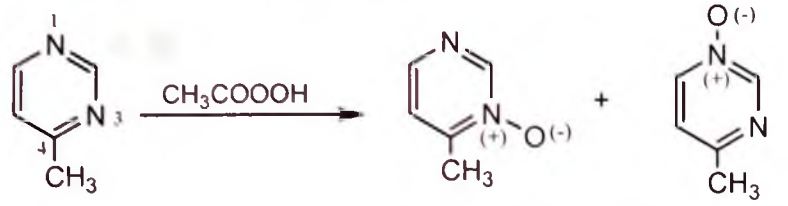
b) *Pirimiđin*

Pirimiđin bị oxi hoá bởi axit peraxetic cho pirimiđin *N*-oxit với hiệu suất thấp (9%):



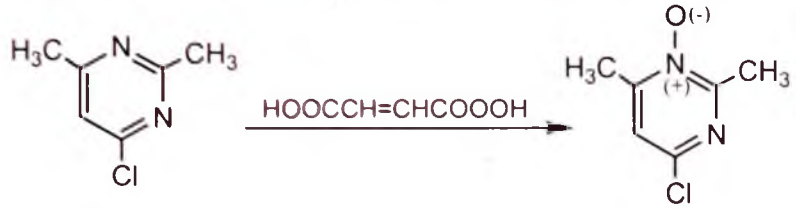
Nếu dùng axit *m*-cloroperbenzoic hiệu suất có thể đạt tới 48%. 4,6-Đimetylpirimiđin bị oxi hoá dễ dàng hơn pirimiđin, đạt hiệu suất 57%. Nhóm thế cồng kềnh ở vị trí số 2, thí dụ 2-phenyl, cản trở sự oxi hoá do hiệu ứng không gian.

Về sự định hướng vị trí oxi hoá, nhóm 4-metyl định hướng vào vị trí 3:



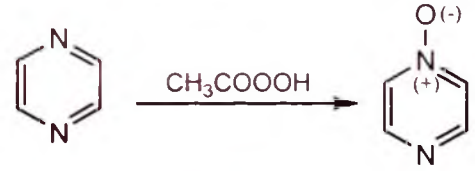
(Sản phẩm chính) (Sản phẩm phụ)

Sự oxi hoá 4-cloro-2,6-đimetylpirimiđin bằng axit monoperoximaleic cho 1-oxit, điều đó cũng chứng tỏ nhóm metyl hoạt hoá nguyên tử nitrogen kề bên.

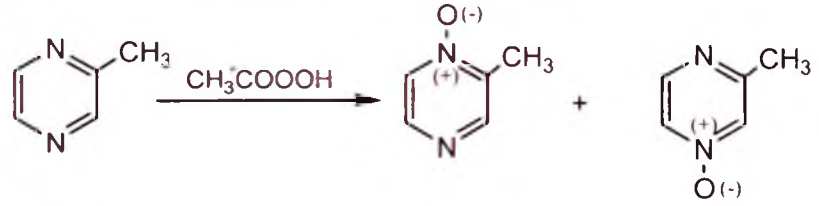


c) *Pirazin*

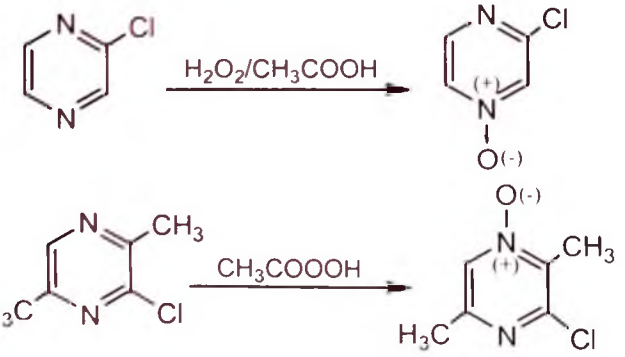
Các chất oxi hoá thường dùng là H_2O_2/CH_3COOH, axit *m*-cloroperbenzoic, axit peroxitrifluoroaxetic, axit permaleic, ... Thí dụ:



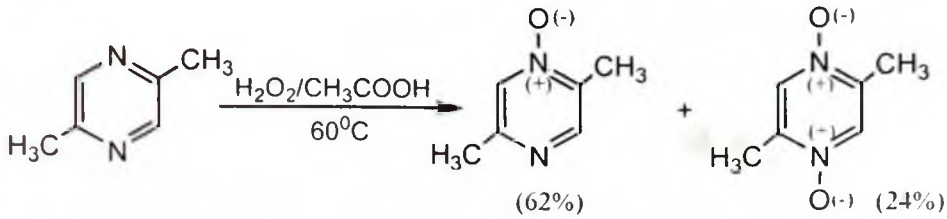
Metylpirazin bị oxi hoá cho hỗn hợp hai đồng phân:



Các nhóm thế hút electron như Cl, COOH, COOR, CN, ... phản hoạt hoá vòng trong phản ứng *N*-oxit hoá. Vì thế, khi trong vòng có mặt nguyên tử clo, phản ứng oxi hoá sẽ xảy ra ở nguyên tử nitrogen xa clo hơn. Thí dụ:



Trong số ba điazin, pirazin là chất duy nhất có thể bị oxi hoá bởi peraxit sinh ra đi-*N*-oxit. Thí dụ:

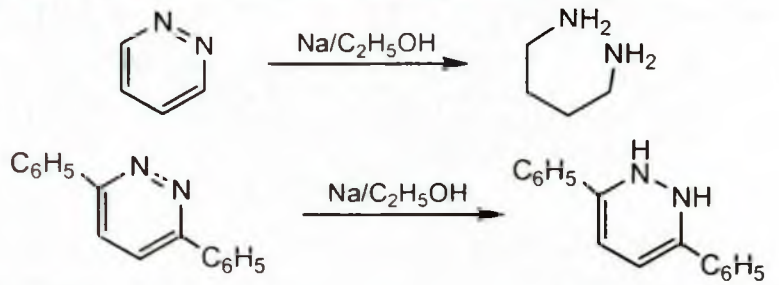


6.1.5.2 Phản ứng khử

Do tính thơm kém, các điazin dễ bị khử hơn piriđin.

a) *Piriđazin*

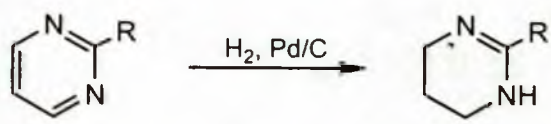
Piriđazin và dẫn xuất bị khử bởi natri và etanol làm đứt liên kết giữa hai nguyên tử nitrogen, bên cạnh đó còn sinh ra sản phẩm hiđrogen hoá từng phần. Thí dụ:



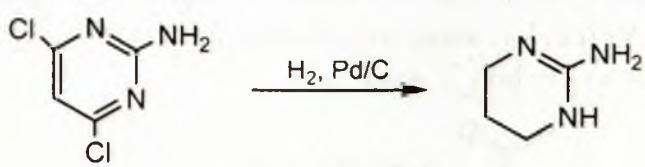
Phản ứng khử bằng natri và etanol đôi khi còn sinh ra 1,2,3,6-tetrahiđropiriđazin (thường được điều chế bằng phản ứng *Diels-Alder*). Hiđrogen hoá xúc tác sản phẩm này sẽ được hexahiđropiriđazin.

b) *Pirimiđin*

Hiđrogen hoá pirimiđin trên chất xúc tác Pd hoặc Ni trong môi trường axit sinh ra dẫn xuất tetrahiđro:



Nếu trong vòng có nhóm thế là halogen, trong điều kiện trên halogen sẽ bị khử. Thí dụ:

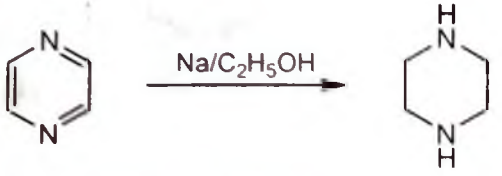


Ngoài ra, nhóm thế NO_2 cũng có thể bị khử thành nhóm amino. 5-Amino- và 5-hiđroxipirimiđin bị hiđrogen hoá cho dẫn xuất đihiđro, song 2-aminopirimiđin lại cho dẫn xuất hexahiđro.

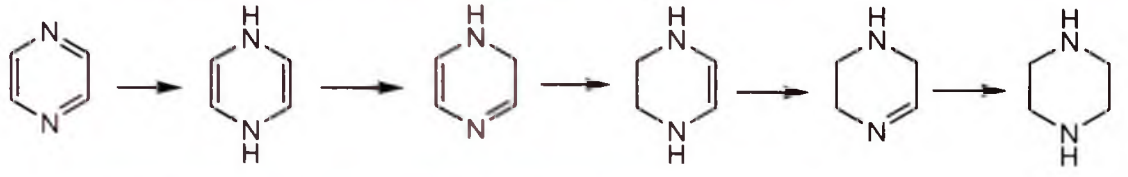
Khi dùng chất khử là natri và etanol, pirimiđin bị khử hoàn toàn thành dẫn xuất hexahiđro.

c) *Pirazin*

Tương tự pirimiđin, pirazin bị khử bởi natri và etanol sinh ra dẫn xuất hexahiđro, đó là piperazin:



Khi khử pirazin bằng phương pháp điện hoá, ở giai đoạn đầu sinh ra 1,4-đihiđropirazin, sản phẩm này đồng phân hoá thành 1,2-đihiđropirazin rồi bị khử tiếp thành 1,2,3,4-tetrahiđropirazin, rồi lại đồng phân hoá, giai đoạn khử cuối cùng cho piperazin:



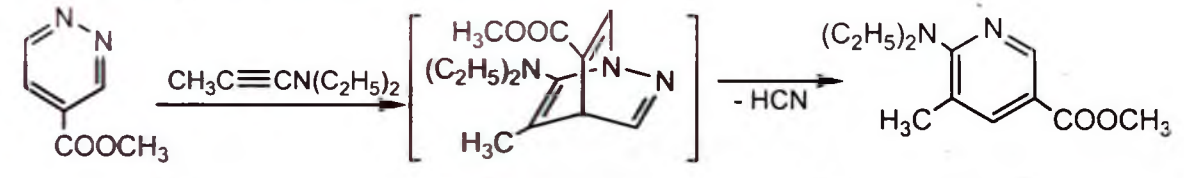
Piperazin là hợp chất bền, biểu hiện tính chất của một điamin.

6.1.6 Phản ứng perixiclic và phản ứng quang hoá

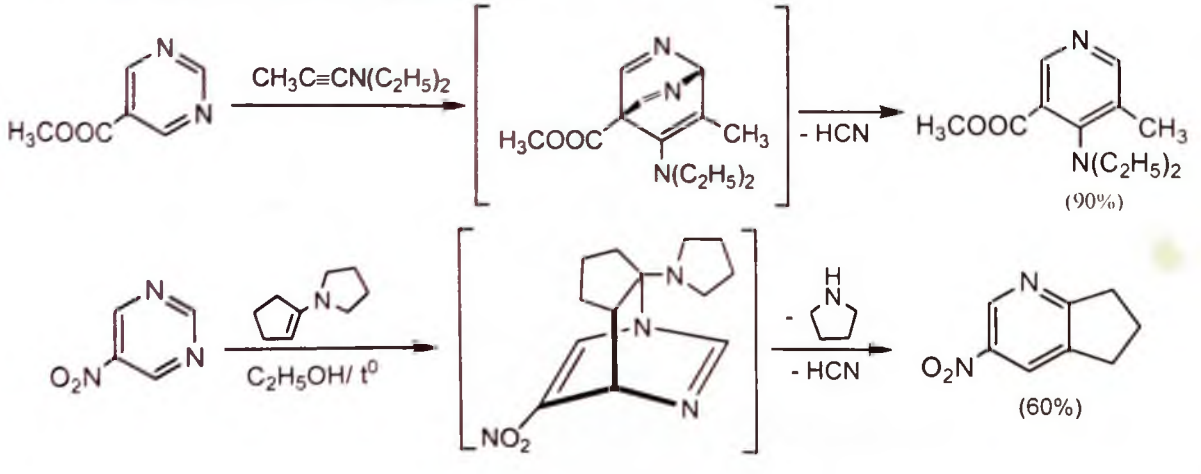
6.1.6.1 Phản ứng perixiclic

Các điazin chứa nhóm thế hút electron ($COOC_2H_5$, NO_2,....) đều tham gia phản ứng *Diels-Alder* với đienophin.

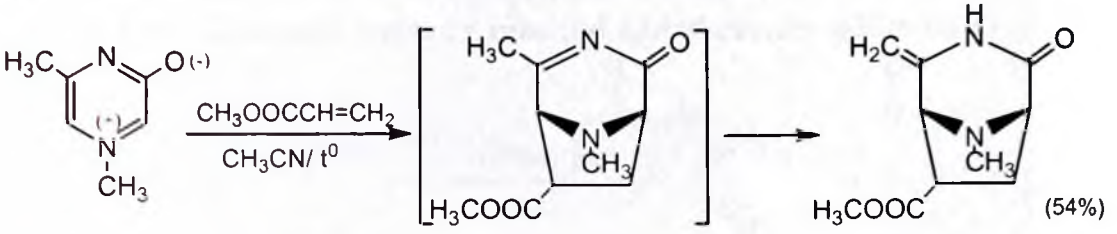
• Phản ứng của piriđazincacboxylat:



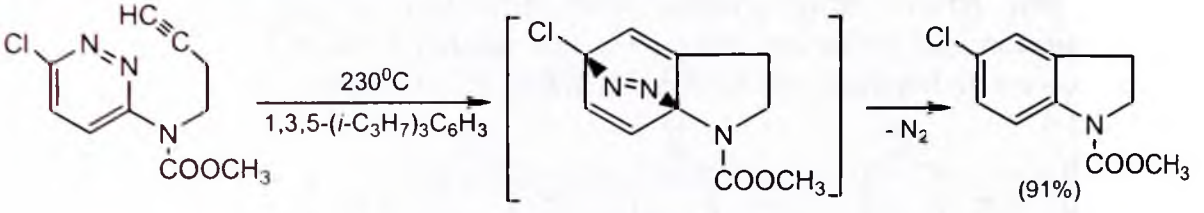
• Phản ứng của dẫn xuất pirimi...



• Phản ứng của dẫn xuất pirazin:



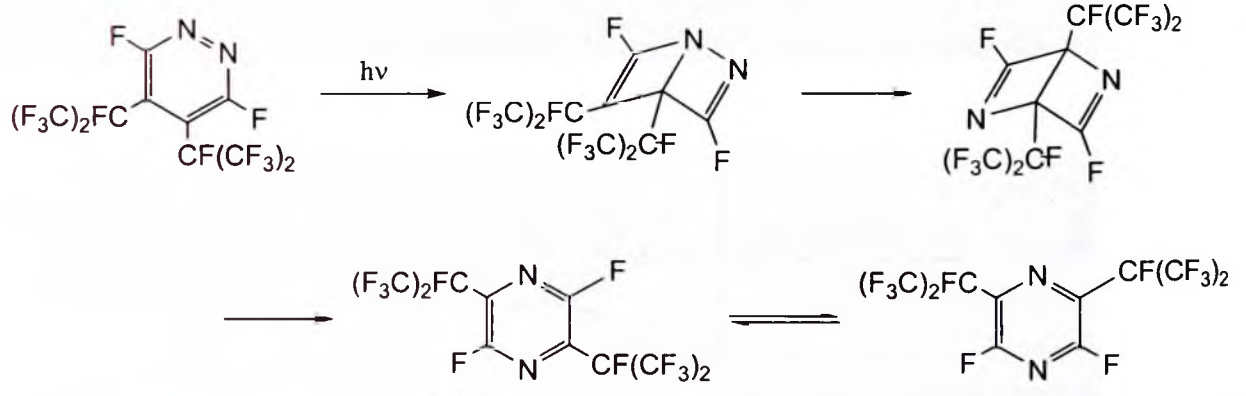
Đáng chú ý là phản ứng *Diels-Alder* nội phân tử xảy ra khá dễ dàng. Thí dụ:



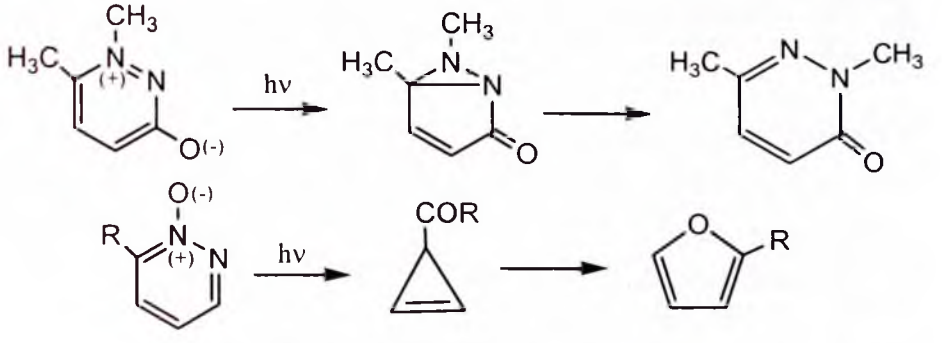
6.1.6.2 Phản ứng quang hoá

Phản ứng quang hoá piridazin đi qua các sản phẩm trung gian có cấu tạo gần với benzen *Dewar*:

Tương tự như vậy, phản ứng quang hoá perfluoro(4,5-điisopropylpiriđazin) tạo ra perfluoro(2,5-điisopropylpirazin) ở trạng thái cân bằng với chất đồng phân perfluoro(2,6-điisopropylpirazin):



Phản ứng quang hoá một số dẫn xuất chứa oxi của piriđazin diễn biến phức tạp và có thể dẫn tới sự thu hẹp vòng. Thí dụ:



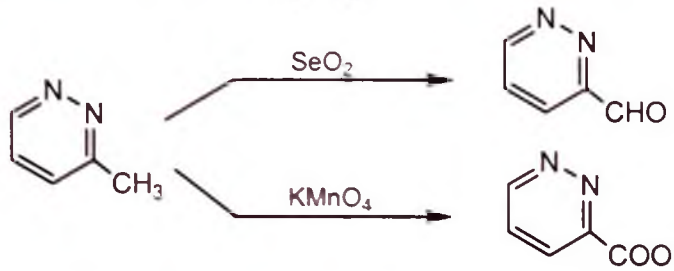
Phản ứng quang hoá pirimiđin và nhất là pirazin chưa được nghiên cứu nhiều.

6.2 PHẢN ỨNG CỦA CÁC DẪN XUẤT THẾ Ở VÒNG ĐIAZIN

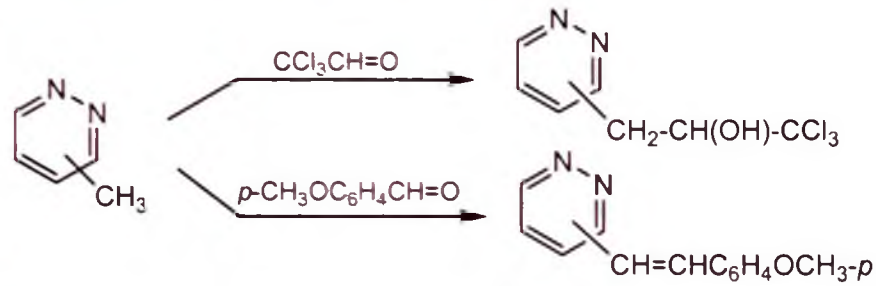
6.2.1 Ankyldiazin

6.2.1.1 Ankylpiriđazin

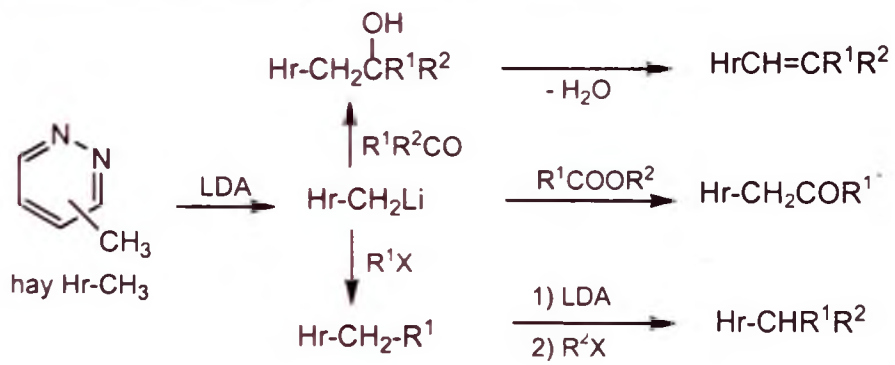
Các metylpiriđazin tham gia nhiều phản ứng tương tự metylpiriđin. 3-Metylpiriđazin bị oxi hoá bởi SeO_2 cho anđehit, nếu dùng chất oxi hoá là $KMnO_4$ hoặc $K_2Cr_2O_7/H_2SO_4$ hoặc HNO_3, sản phẩm sinh ra là axit tương ứng:



Nhờ có nguyên tử H linh động ở nhóm metyl, 3- và 4-metylpiriđazin có thể tham gia phản ứng kiểu anđol với cloral và kiểu croton với anisanđehit:



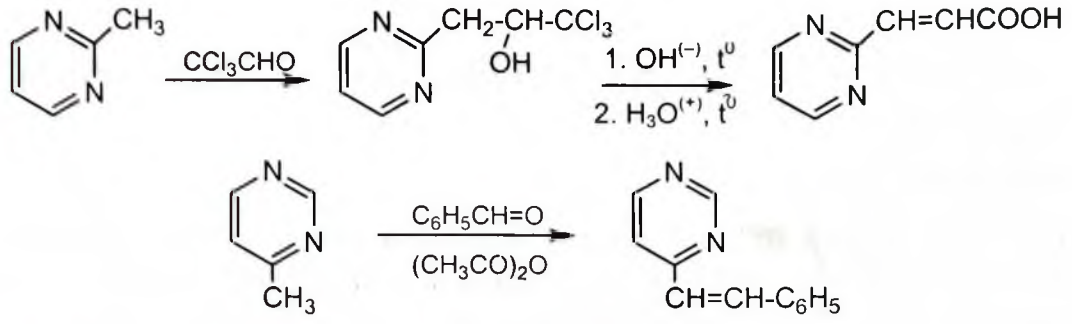
Khi lithio hoá nhóm metyl của metylpiriđazin, hợp chất cơ lithi sinh ra sẽ tham gia các phản ứng với dẫn xuất halogen, este, xeton, ... theo sơ đồ sau:



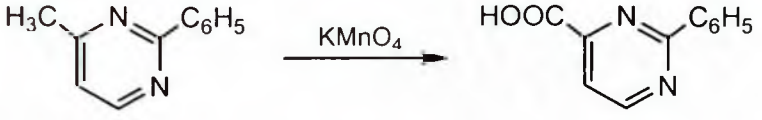
6.2.1.2 Ankylpirimiđin

Nhóm metyl ở vị trí 2 hoặc 4 (và 6) hoạt động mạnh tương tự 2,4-đinitrotoluen, còn ở vị trí 5 chỉ tương tự toluen.

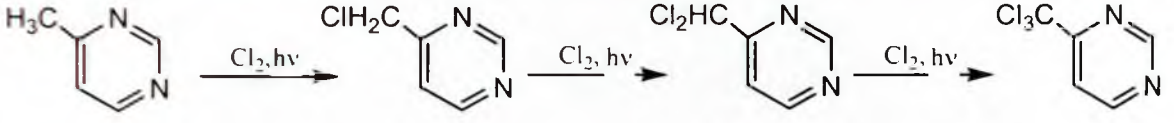
Vì vậy, 2- và 4- (hoặc 6-)metylpirimiđin tham gia phản ứng với anđehit tương tự 3- và 4-metylpiriđazin. Thí dụ:



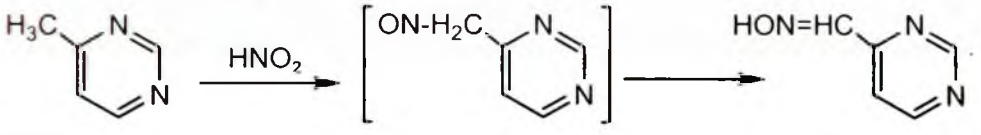
Nhóm metyl ở vị trí 2 và 4 (hoặc 6) của pirimiđin cũng bị oxi hoá tương tự nhóm metyl ở piridazin. Thí dụ:



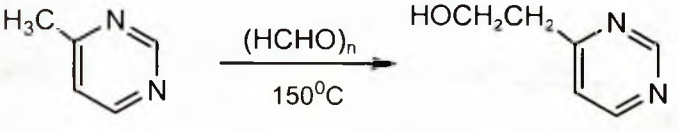
Có thể halogen hoá trực tiếp nhóm metyl ở vòng pirimiđin. Thí dụ:



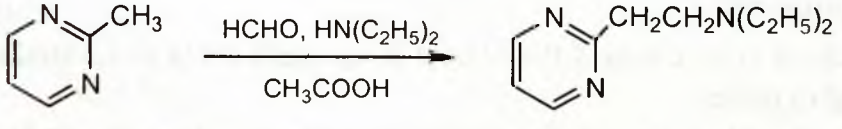
Không thể nitro hoá nhóm CH_3 ở vòng pirimiđin (vì sẽ xảy ra sự oxi hoá), song có thể nitroso hoá bằng axit nitrơ, sản phẩm sinh ra sẽ tautome hoá thành oxim. Thí dụ:



4-Metylpirimiđin phản ứng với paraformandehit sinh ra 2-(pirimiđin-4-yl)etanol:

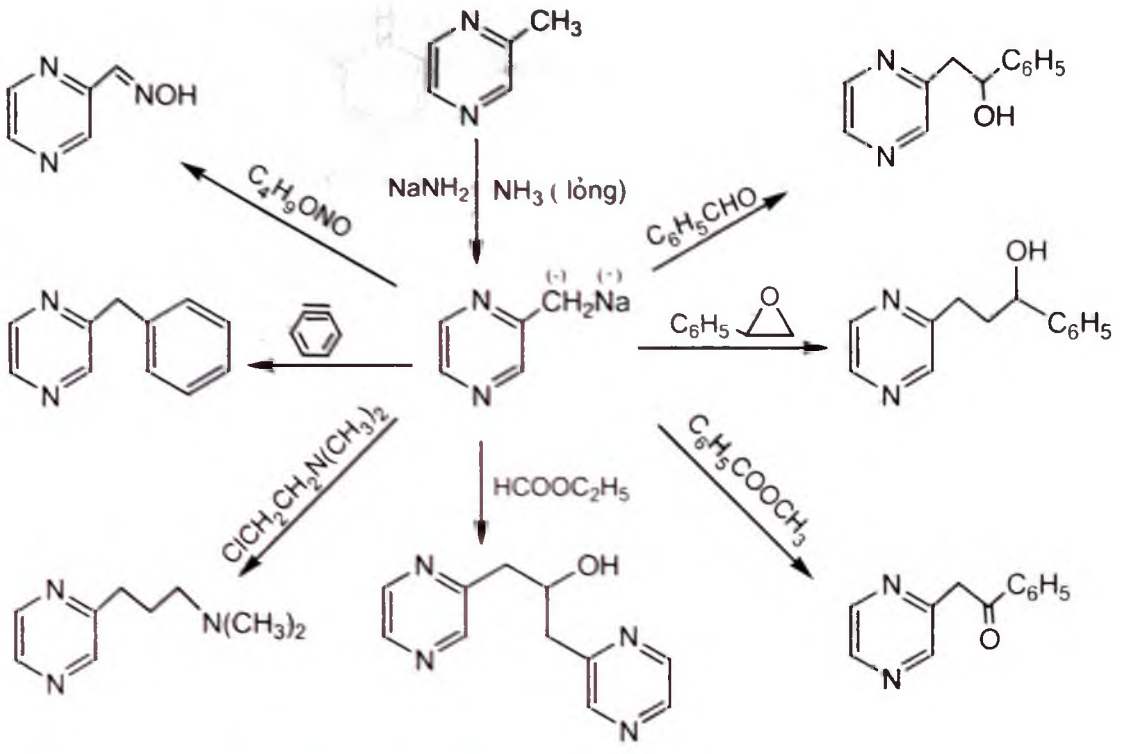


Đáng chú ý là 2-, 4-(hoặc 6-)metylpirimiđin có khả năng tham gia phản ứng *Mannich*. Thí dụ:

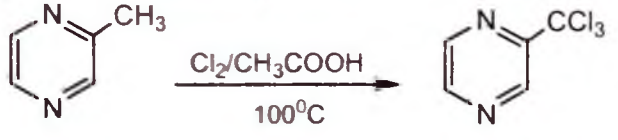


6.2.1.3 Ankylpirazin

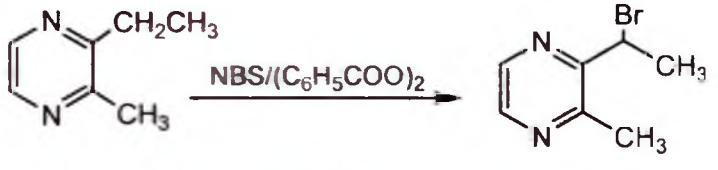
Nhóm metyl ở vòng pirazin rất hoạt động, nó dễ dàng tác dụng với natri amiđua sinh ra cacbanion, ion này sẽ tham gia phản ứng với hàng loạt tác nhân khác nhau, như sơ đồ dưới đây:



Metylpirazin cũng tham gia phản ứng clo hoá:



Điều thú vị là 2-etyl-3-metylpirazin tác dụng với NBS cho 2-(1-bromoetyl)-3-metylpirazin đạt hiệu suất cao.



Oxi hoá etylpirazin bằng axit cromic sinh ra axetylpirazin với hiệu suất thấp, song oxi hoá 2-ankyl-3-etylpirazin lại cho 2-ankyl-3-axetylpirazin với hiệu suất cao.

6.2.2 Hiđroxiđiazin - Điazinon

Các hiđroxiđiazin là những hợp chất rất quan trọng trong thực tiễn, đặc biệt các hiđroxipirimiđin.

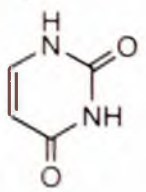
6.2.2.1 Tautome hoá

Hầu hết các hiđroxiđiazin tồn tại chủ yếu ở dạng tautome xeto. Thí dụ:

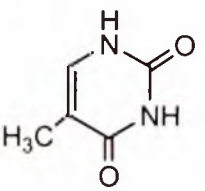
2-Hiđroxipirimiđin Pirimiđin-2(*1H*)-on

Hiđroxipirazin Pirazin-2(*1H*)-on

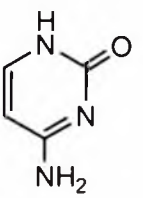
Các bazơ nitrogen là dẫn xuất của pirimiđin có mặt trong thành phần cấu tạo của axit nucleic cũng tồn tại ở dạng xeto. Thí dụ:



Uraxin



Thimin



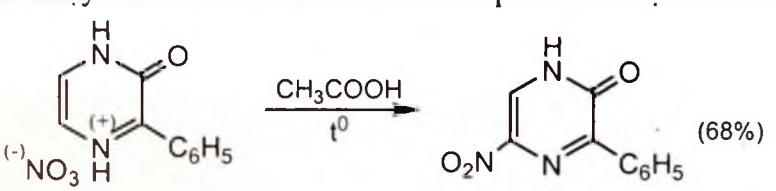
Cytosin

Riêng trường hợp của 5-hiđroxipirimiđin không có khả năng tautome hoá thành dạng xeto, hiện tượng này tương tự trường hợp của 3-hiđroxipiriđin.

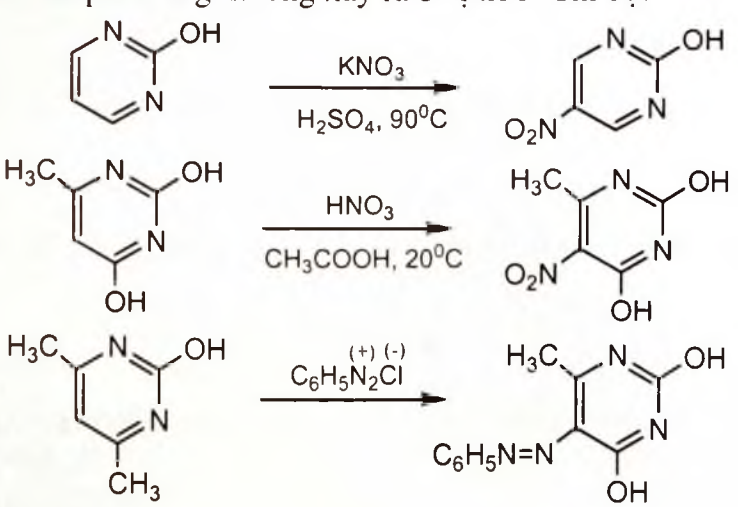
6.2.2.2 Phản ứng thế electrophin

Do ảnh hưởng phản hoạt hoá của hai nguyên tử nitrogen liền kề trong vòng, piriđazin-3-on không tham gia các phản ứng nitro hoá và halogen hoá; trái lại, có thể dễ dàng tham gia cộng brom (trong CH_3COOH) vào vị trí 4,5.

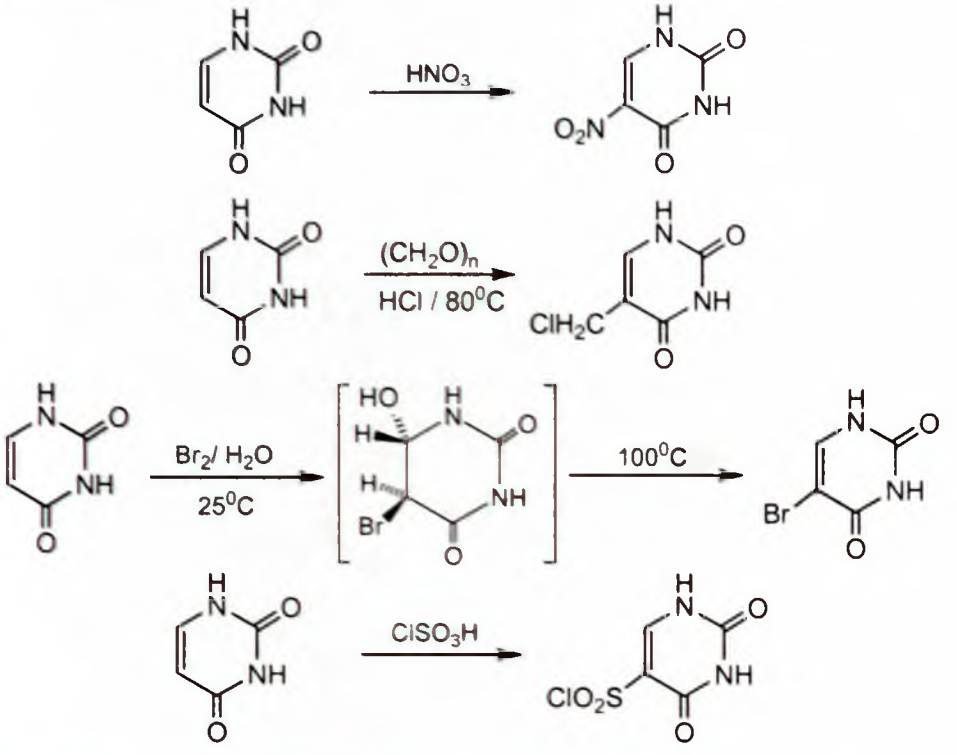
Pirazinon khá nhạy cảm đối với tác nhân electrophin. Thí dụ:



Sự có mặt nhóm hiđroxyl trong vòng pirimiđin làm cho khả năng thế electrophin của vòng tăng lên rõ rệt. Các phản ứng thường xảy ra ở vị trí 5. Thí dụ:



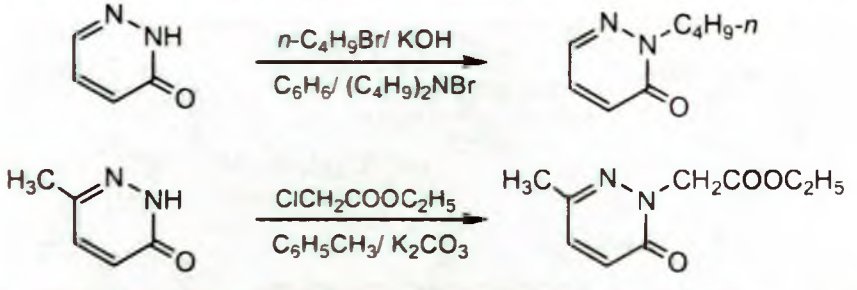
Uraxin và các dẫn xuất thế ở vị trí 1 (bởi nhóm ankyl hoặc một cacbohiđrat như ribozơ, ...) tham gia nhiều phản ứng thế electrophin, như nitro hoá, brom hoá, clorometyl hoá, thủy ngân hoá, ... Thí dụ:



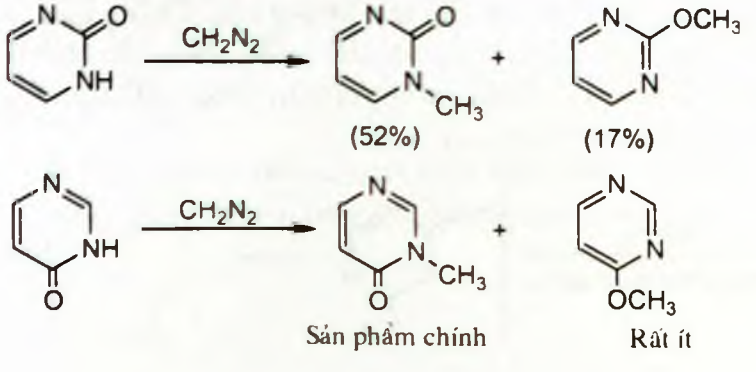
6.2.2.3 Phản ứng với ankyl halogenua và các chất tương tự

Các điazinon có thể tham gia phản ứng ankyl hoá ở nguyên tử nitrogen hoặc nguyên tử oxigen, song thường ưu tiên vào nguyên tử nitrogen.

Piriđazin-3(2*H*)-on tác dụng với dẫn xuất halogen cho dẫn xuất *N*-ankyl. Thí dụ:



Phản ứng ankyl hoá các pirimidinon cũng thường cho hai dẫn xuất *N*-ankyl và chỉ một lượng nhỏ dẫn xuất *O*-ankyl, ngay cả khi dùng diazometan. Thí dụ:



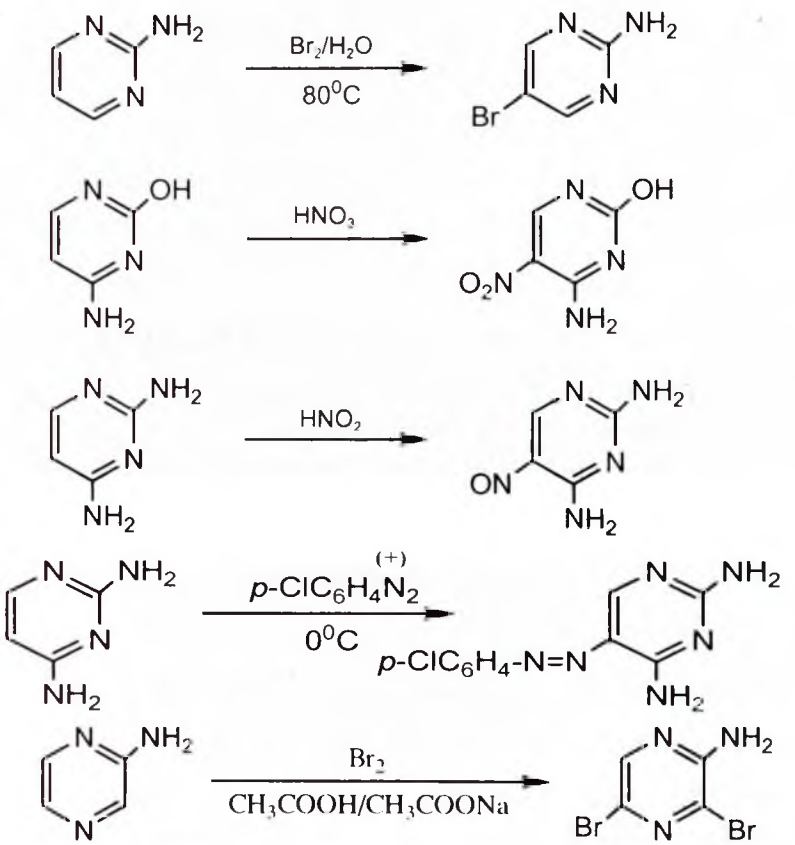
Khác với các pirimiđinon, 5-hiđroxipirimiđin có cấu tạo phenol nên dễ dàng tham gia phản ứng ankyl hoá ở nguyên tử oxigen.

Phản ứng ankyl hoá pirazinon xảy ra trong những điều kiện khác nhau có thể dẫn tới sản phẩm *O*-ankyl hoá hoặc *N*-ankyl hoá. Chẳng hạn, nếu dùng tác nhân là triankyloxoni fluoroborat sẽ thu được sản phẩm chính là dẫn xuất *O*-ankyl; trái lại nếu dùng metyl iođua hoặc đimetyl sunfat sẽ thu được dẫn xuất *N*-ankyl.

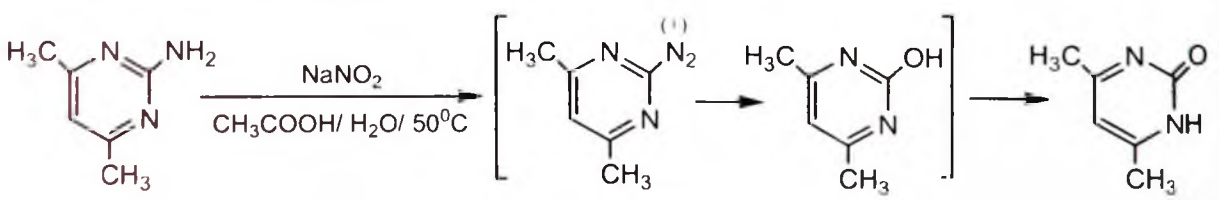
6.2.3 Aminođiazin

Các aminođiazin tồn tại ở dạng amino. Nhóm amino không những có những phản ứng riêng (phản ứng với axit nitrơ, với axyl clorua, ...) mà còn gây ảnh hưởng đến tính chất của vòng (tính bazơ, phản ứng thế electrophin, ...).

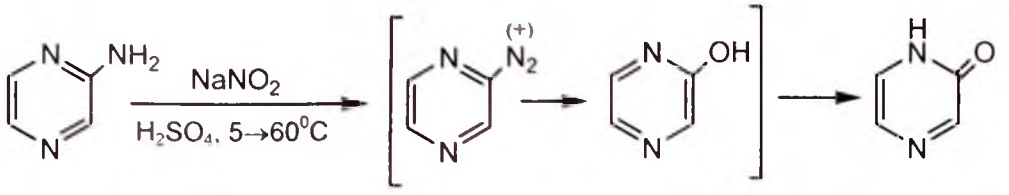
Sự có mặt của nhóm amino làm cho vòng điazin dễ tham gia phản ứng thế với tác nhân electrophin. Thí dụ:



Các aminođiazin tác dụng với axit nitrơ cho diazinon tương ứng, vì muối điazoni trung gian có độ hoạt động hoá học rất cao nên không bền. Chẳng hạn, 3-amino-6-cloro-4-metylpiriđazin và 3-amino-6-metylpiriđazin-4(1*H*)-on tác dụng với $NaNO_2/H^{(+)}$ cho các hợp chất oxo tương ứng. 2-Amino-4,6-đimetylpirimiđin (hay 4,6-đimetylpirimiđin-2-amin) phản ứng với $NaNO_2/CH_3COOH$ theo sơ đồ sau:

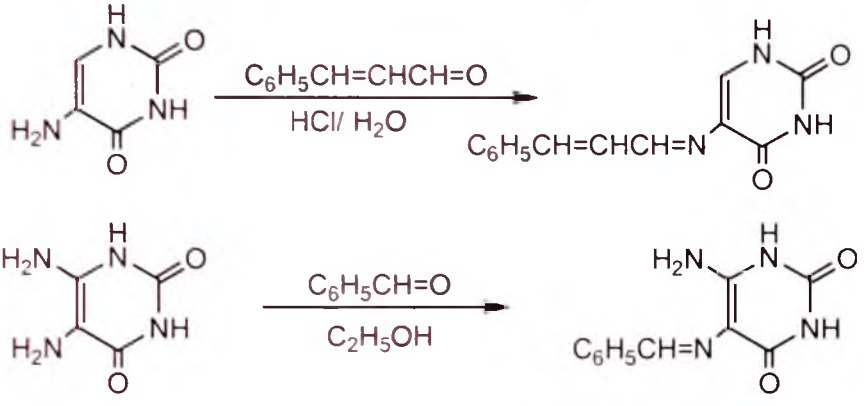


Aminopirazin cũng cho phản ứng tương tự:

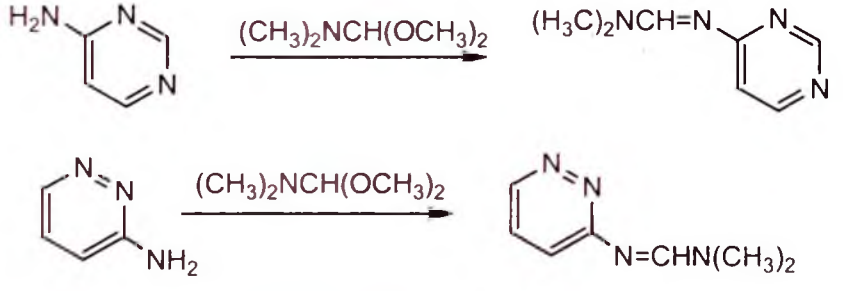


Riêng 5-aminopirimiđin có thể cho muối điazoni bền đến mức tham gia phản ứng ghép với β-naphtol và phản ứng với KI tạo thành 5-iođopirimiđin.

Các aminođiazin còn tham gia phản ứng ngưng tụ với hợp chất cacbonyl. 5-Aminopirimiđin phản ứng với anđehit sinh ra bazơ *Schiff*. Thí dụ:



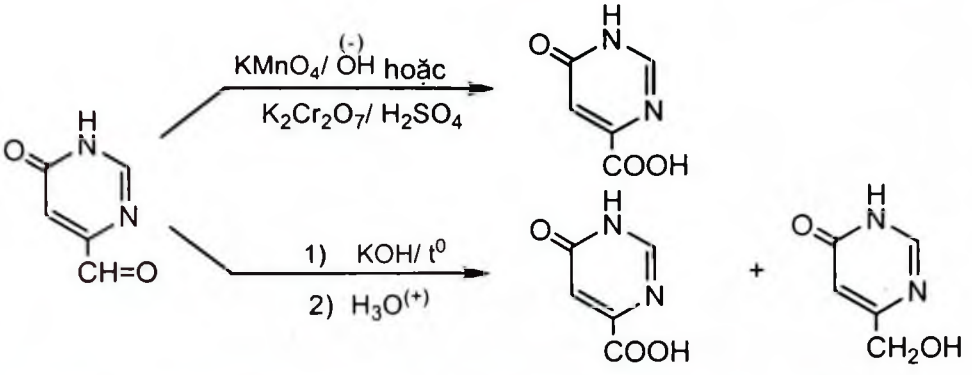
Đimetylformamit và dẫn xuất đimetyl axetal của nó cũng tham gia phản ứng tương tự anđehit. Chẳng hạn, 4-aminopirimiđin và 3-aminopiriđazin đều tham gia các phản ứng ngưng tụ sau đây:



6.2.4 Điazincacbanđehit và axetylđiazin

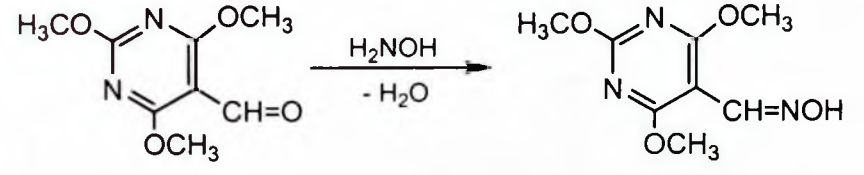
Piriđazin anđehit và **xeton** với nhóm cacbonyl đính ở vòng hay ở mạch bên đều tham gia các phản ứng hoá học bình thường. Chẳng hạn, chúng phản ứng với hiđrazin, semicacbazit, hiđroxylamin,.... Các xeton bị khử bởi $NH_2NH_2/HO^{(-)}$ (cho ankylđiazin), Na/C_2H_5OH (cho điazin ancol), v.v...

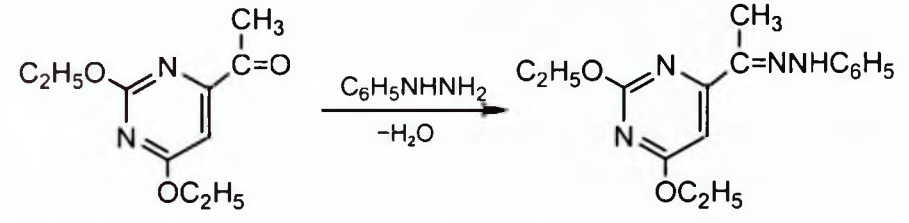
Phản ứng oxi hoá các **pirimiđincacbanđehit** cũng sinh ra axit pirimiđincacboxylic, còn phản ứng *Cannizzaro* sinh ra hỗn hợp với lượng ngang nhau của axit và ancol tương ứng. Thí dụ:



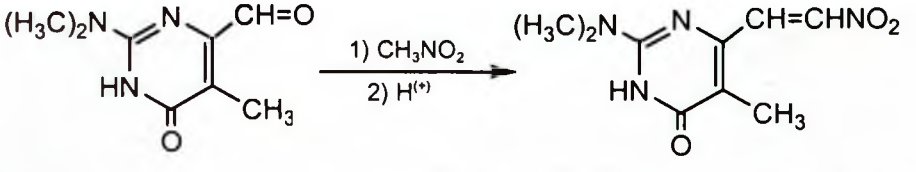
Có thể khử các pirimiđincacbanđehit bằng các chất khử như $NaBH_4$, $LiAlH_4$, H_2/Pd.

Tương tự các anđehit và xeton thuộc dãy piriđazin, các pirimiđin anđehit và xeton tham gia phản ứng ngưng tụ với hợp chất chứa nitrogen sinh ra oxim, hiđrazon, đinitrophenylhiđrazon, semicacbazon, bazơ *Schiff*,... Thí dụ:

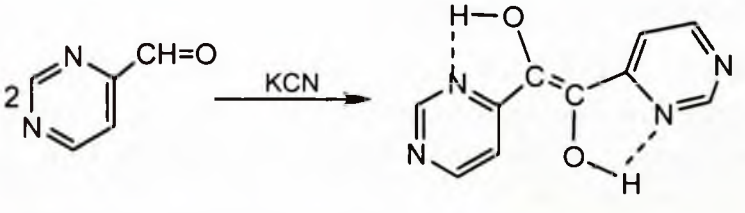




Các pirimiđincacbanđehit cũng ngưng tụ với các hợp chất có nhóm metylen linh động. Thí dụ:



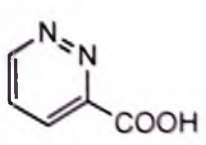
Đáng chú ý là pirimiđin-4-cacbanđehit tác dụng bình thường với KCN sinh ra "pirimiđoin" tồn tại ở dạng enđiol nhờ có liên kết hiđrogen nội phân tử :



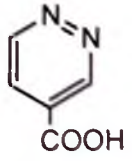
Pirazincacbanđehit và **pirazin xeton** tham gia nhiều phản ứng tương tự các hợp chất thuộc dãy pirimiđin.

6.2.5 Axit điazincacboxylic

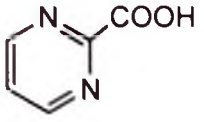
Các axit điazincacboxylic biểu hiện *tính axit* mạnh hơn axit benzoic. Thí dụ pK_a của một số axit:



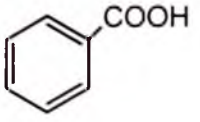
3,0



2,8

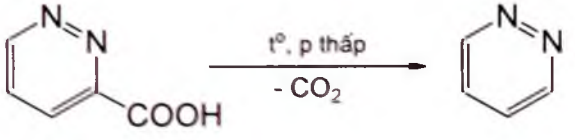


2,85

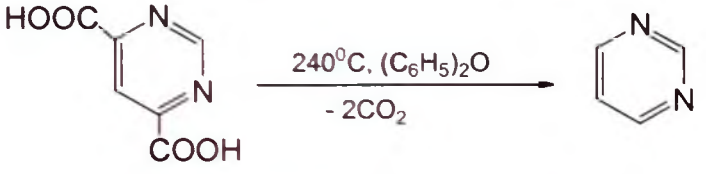


4,21

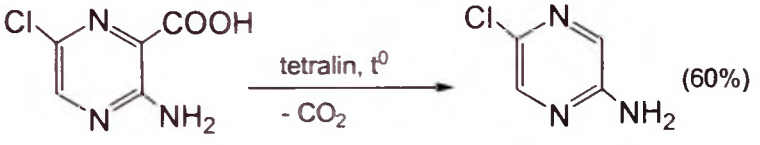
Hầu như tất cả các axit điazincacboxylic đều bị *đecacboxyl hoá* khi đun nóng. Thí dụ:



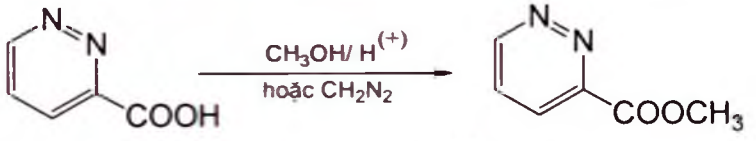
(hiệu suất cao)

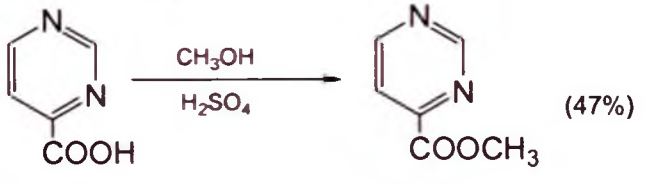


(Chú ý rằng axit pirimiđin-5-cacboxylic khó bị đecacboxyl hoá).



Phản ứng *este hoá* các axit điazincacboxylic xảy ra bình thường. Thí dụ:





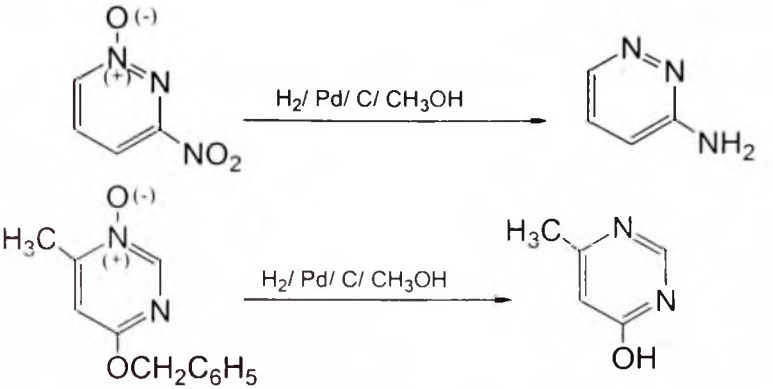
6.2.6 Điazin N-oxit

Điazin *N*-oxit tham gia các phản ứng thường gặp của monoazin oxit (tức là piriđin *N*-oxit), đó là các phản ứng đeoxigen hoá, thế electrophin, thế nucleophin, ...

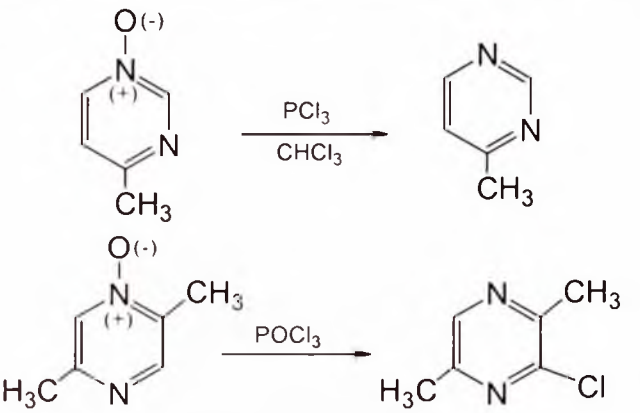
6.2.6.1 Phản ứng đeoxigen hoá

Một trong những đặc điểm của các điazin *N*-oxit là tính bền vững. Chúng bền hơn các *N*-oxit của amin bậc ba dãy béo.

Để thực hiện phản ứng đeoxigen hoá diazin *N*-oxit, một trong những phương pháp hay dùng là hiđrogen hoá xúc tác. Tuy nhiên, phương pháp này có thể khử cả một số nhóm thế trong vòng. Thí dụ:

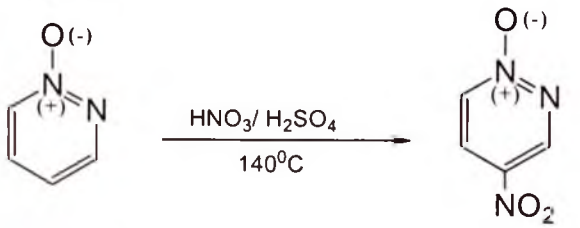


Cho điazin *N*-oxit tác dụng với phospho triclorua hoặc phospho oxiclorua cũng loại đi nguyên tử oxigen, song có thể kèm theo quá trình clo hoá dị vòng. Thí dụ:

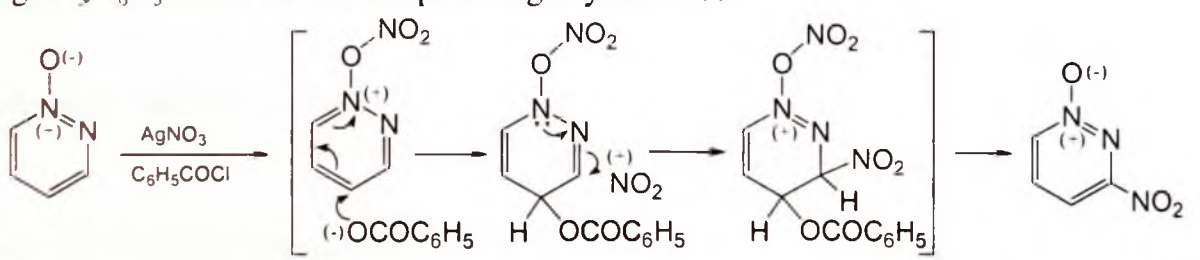


6.2.6.2 Phản ứng thế electrophin

Các vị trí α và γ đối với nhóm *N*-oxit được hoạt hoá và có thể tham gia phản ứng thế electrophin. Chẳng hạn, piriđazin *N*-oxit và các dẫn xuất thế 3- hoặc 6-metyl- bị mononitro hoá bởi hỗn hợp HNO_3 và H_2SO_4 :



Có một cách khác đưa nhóm nitro vào vòng của piriđazin *N*-oxit là dùng $AgNO_3/C_6H_5COCl$. Cơ chế của phản ứng này như sau:

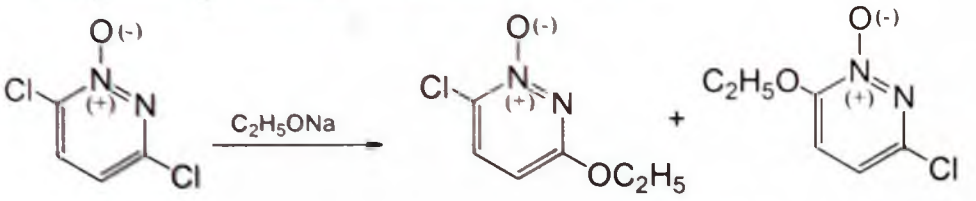


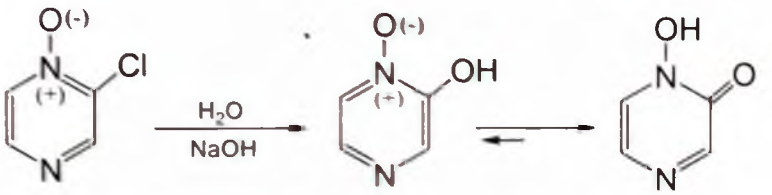
Có thể halogen hoá trực tiếp piriđazin *N*-oxit. Chẳng hạn, 3-hiđroxipiriđazin *N*-oxit dễ dàng bị halogen hoá ở các vị trí 4 và 6 khi dùng clo hoặc brom trong axit axetic.

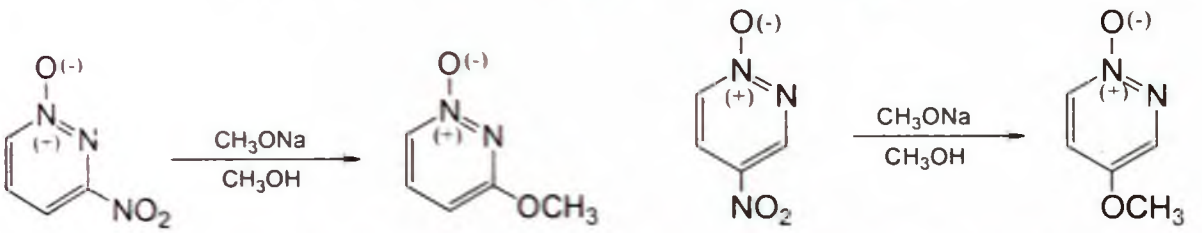
Phản ứng thế electrophin ở các *N*-oxit của pirimiđin và pirazin chưa được nghiên cứu nhiều.

6.2.6.3 Phản ứng thế nucleophin

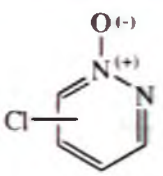
Tương tự piriđin *N*-oxit, các điazin *N*-oxit tham gia các phản ứng thế nucleophin. Ta phân biệt hai loại phản ứng: thế nucleophin mà liên kết N–O vẫn được bảo toàn và thế nucleophin kèm theo sự loại đi liên kết N–O. Các nguyên tử và nhóm nguyên tử được thay thế trong phản ứng thường là halogen và nhóm nitro. Thí dụ:







Vị trí của nhóm bị thay thế có ảnh hưởng nhất định đến tốc độ phản ứng thế nucleophin. Chẳng hạn, tốc độ tương đối của phản ứng giữa các cloropiriđazin *N*-oxit với piperidin như sau :



3-Cl	4-Cl	5-Cl	6-Cl
41	18	5,6	1

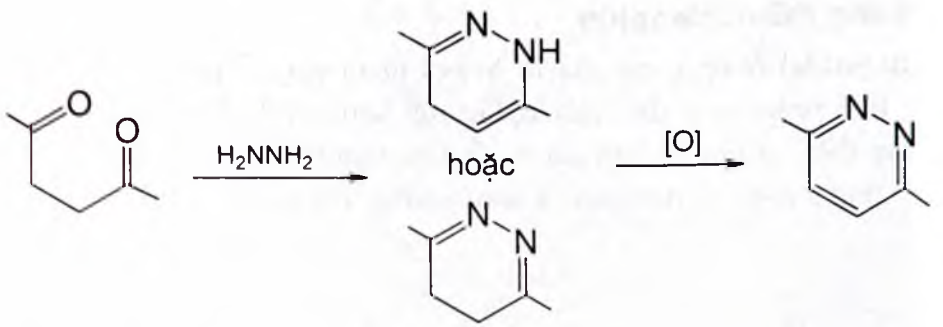
6.3 TỔNG HỢP VÒNG ĐIAZIN

6.3.1 Piriđazin và piriđazinon

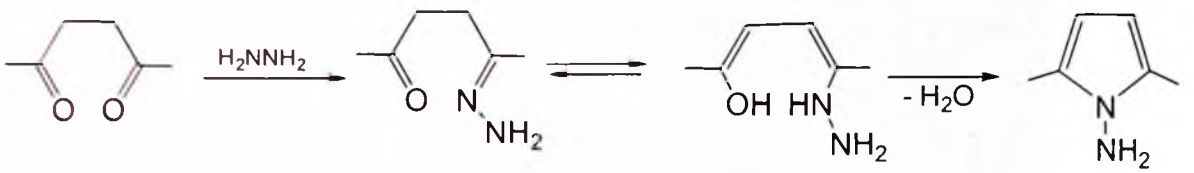
Đa số các phương pháp tổng hợp vòng piriđazin dựa trên phản ứng ngưng tụ hiđrazin hoặc dẫn xuất của nó với các hợp chất 1,4-hai lần thế thích hợp; đó là các hợp chất 1,4-đicacbonyl no và không no, các 4-oxo axit, các hợp chất 2-halo- hoặc 2-hiđroxi-1,4-đicacbonyl, v.v... Một số ít phương pháp tổng hợp vòng này dựa trên phản ứng cộng-đóng vòng *Diels-Alder*.

6.3.1.1 Đi từ hợp chất 1,4-đicacbonyl và hiđrazin

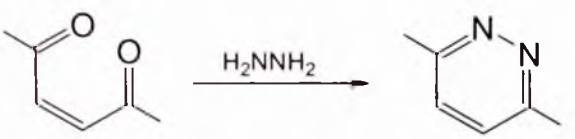
Các hợp chất 1,4-đicacbonyl no phản ứng với hiđrazin (có axit xúc tác) sinh ra 1,4-đihiđro- hoặc 4,5-đihiđropiriđazin là những chất thường không bền dễ bị oxi hoá thành piriđazin:



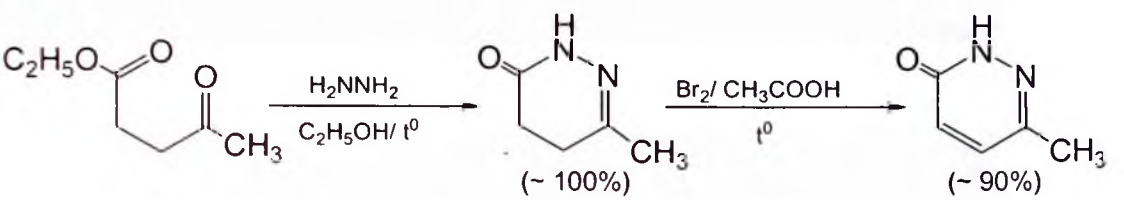
Đáng chú ý là 1,4-đixeton phản ứng với hiđrazin có thể tạo ra dẫn xuất của *N*-aminopirole:



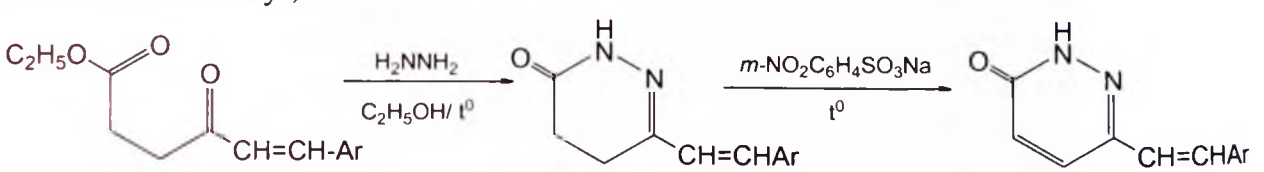
Để tránh hiện tượng này, người ta dùng hợp chất 1,4-đicacbonyl α,β-không no, cũng cho tác dụng với hiđrazin. Thí dụ:



Nếu thay 1,4-đixeton bằng 1,4-xeto este và 1,4-xeto axit, sản phẩm thu được là 4,5-đihiđropiriđazin-3(2*H*)-on có thể phân lập hoặc đem oxi hoá thành piriđazin-3(2*H*)-on. Thí dụ:

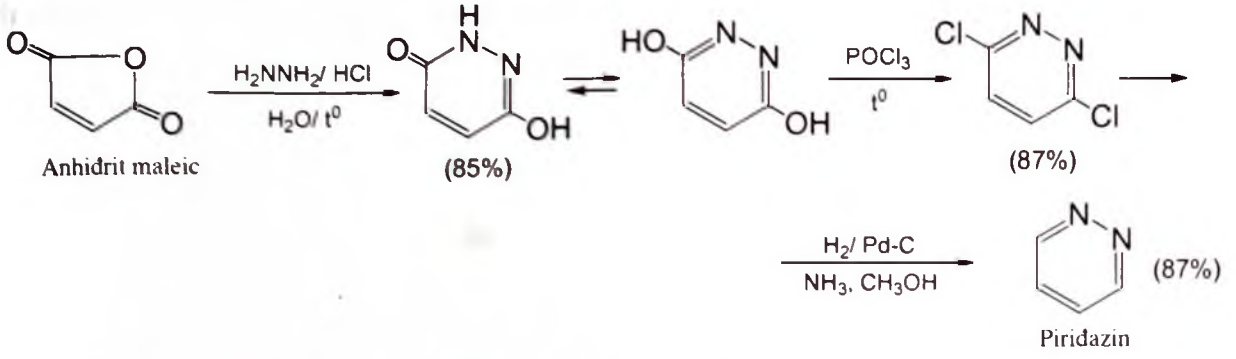


Tác giả của sách này và các cộng sự đã tổng hợp một dãy piriđazin-3(2*H*)-on chứa nhóm thế stiryl hoặc nhóm dị vòng tương đồng ở vị trí 6, trên cơ sở sử dụng chất oxi hoá là natri *meta*-nitrobenzensunfonat thay cho Br_2/CH_3COOH (để tránh phản ứng cộng Br_2 vào liên kết đôi của stiryl):

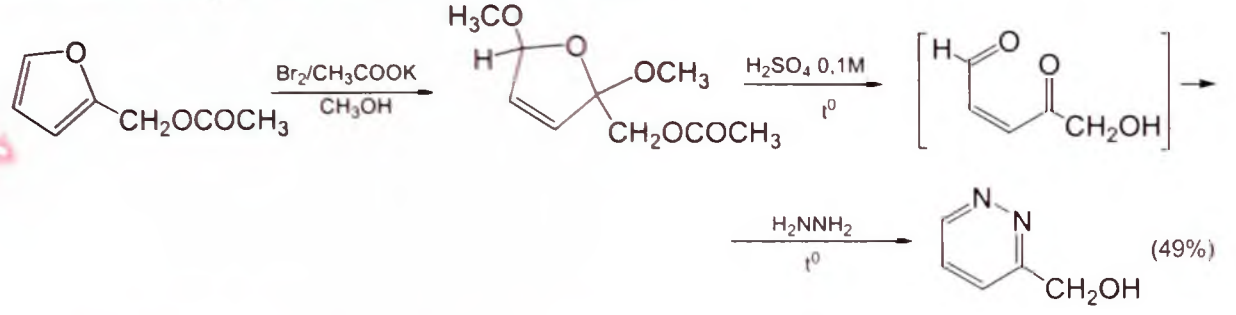


Ar = C_6H_5, *p*-$CH_3C_6H_4$, *p*-$CH_3OC_6H_4$, *m*-$CH_3OC_6H_4$, *p*-ClC_6H_4, *p*-$NO_2C_6H_4$, 2-furyl, 2-thienyl, 3-piridyl, ...

Anhiđrit maleic tác dụng với hiđrazin cho ngay hiđroxipiriđazinon (không cần phải oxi hoá). Cho sản phẩm này tác dụng với $POCl_3$ tạo thành 3,6-đicloropiriđazin, sau đó hiđrogen hoá sẽ thu được piriđazin:

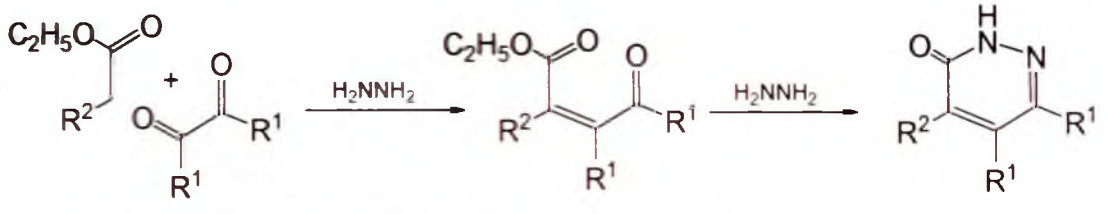


Cũng nhằm tạo ra piriđazin không qua giai đoạn tạo thành 4,5-đihiđropiriđazin, người ta có thể đi từ dẫn xuất của furan, vì chất trung gian tạo thành là một hợp chất 1,4-đicacbonyl không no như mô tả ở sơ đồ dưới đây:

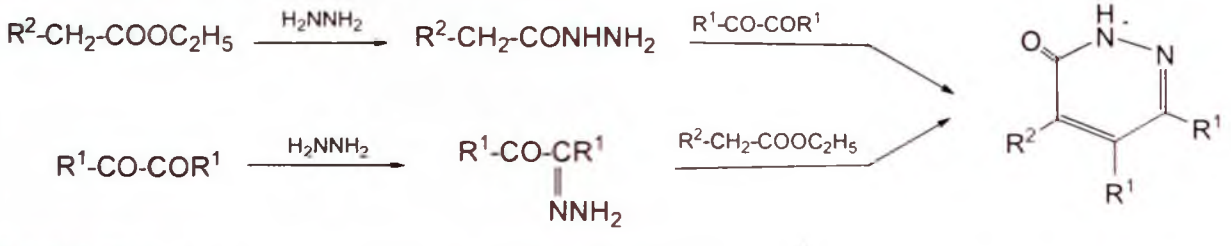


6.3.1.2 Đi từ 1,2-đixeton, este có nhóm metylen linh động và hiđrazin. Tổng hợp *Schmidt-Druey*

Trong môi trường bazơ, các 1,2-đixeton ngưng tụ với các este có nhóm α-metylen linh động trước khi phản ứng với hiđrazin để đóng vòng tạo thành piriđazin-3(2*H*)-on:

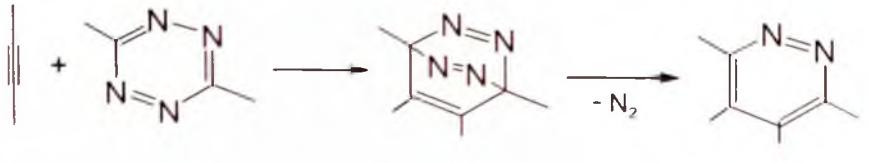


Có thể dùng hiđrazit tương ứng với este trên, đem cho tác dụng với 1,2-đixeton hoặc dùng monohiđrazon của 1,2-đixeton đem cho tác dụng với este, cũng thu được piriđazinon theo sơ đồ sau:

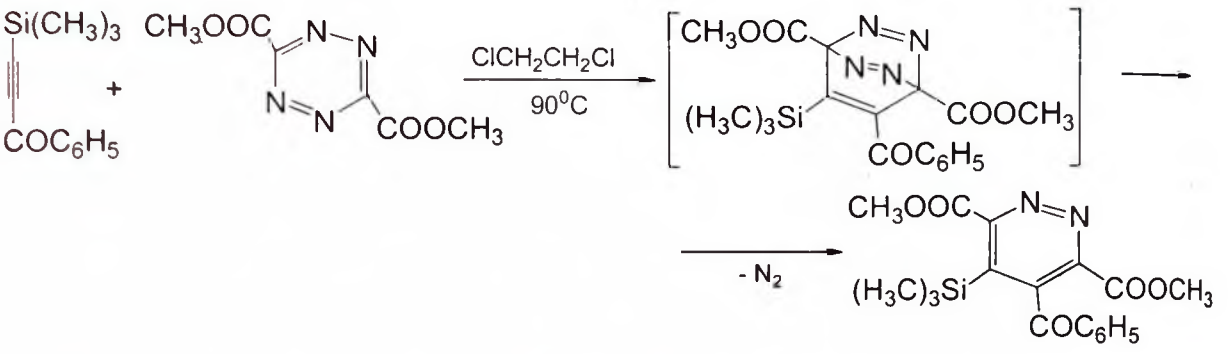


6.3.1.3 Đi từ 1,2,4,5-tetrazin và ankin hoặc anken

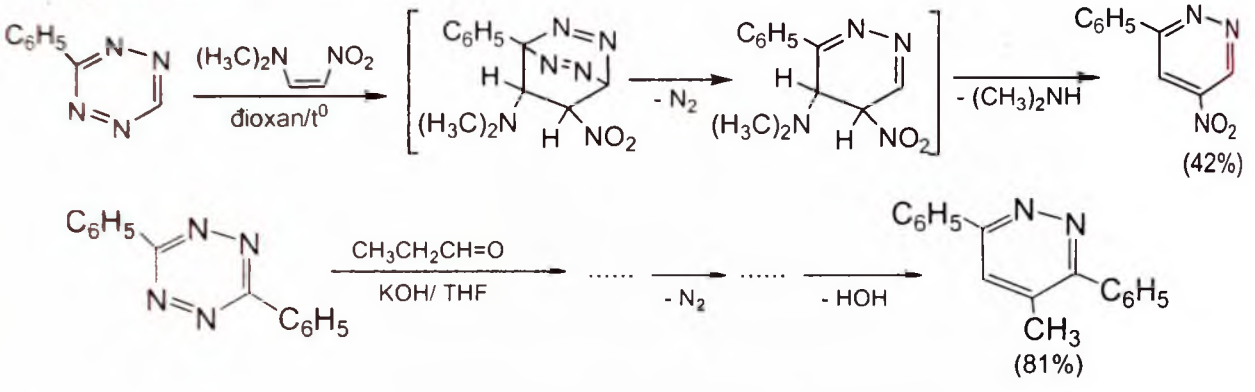
Thoạt tiên xảy ra phản ứng cộng khép vòng 4+2, sau đó là giải phóng một phân tử nitrogen:



Điều kiện thuận tiện về cấu tạo của các chất phản ứng là tetrazin chứa các nhóm thế hút electron, còn ankin chứa các nhóm thế như nitro, trimetylsilyl, ... Thí dụ:

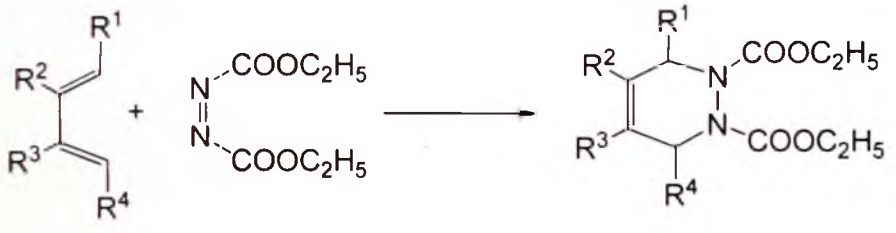


Khi cho 1,2,4,5-tetrazin tác dụng với 1-đimetylamino-2-nitroeten hoặc với propanal ta cũng thu được dẫn xuất của piriđazin:



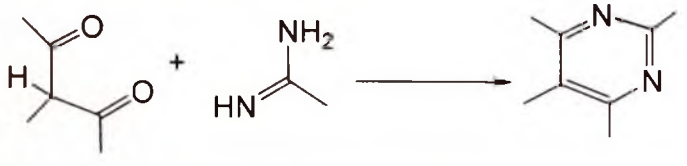
6.3.1.4 Đi từ 1,3-đien và đietyl azođicacboxylat

Phản ứng *Diels-Alder* giữa 1,3-đien và este azođicacboxylat sinh ra tetrahiđropirazin theo sơ đồ sau:

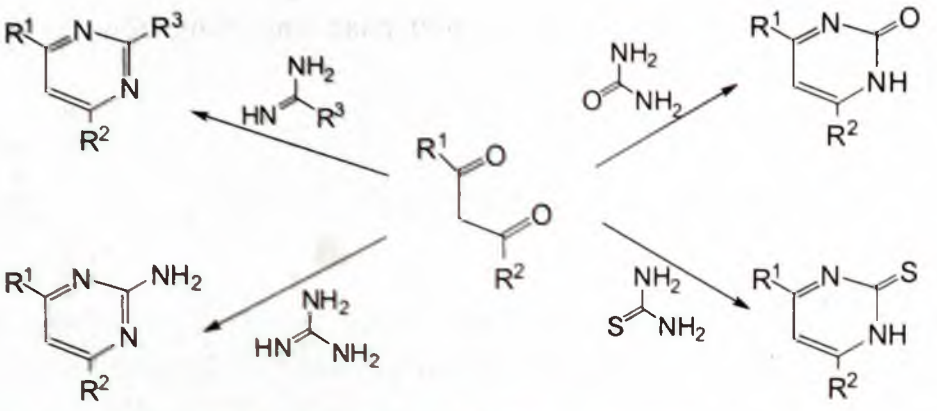


6.3.2 Pirimiđin và pirimiđinon

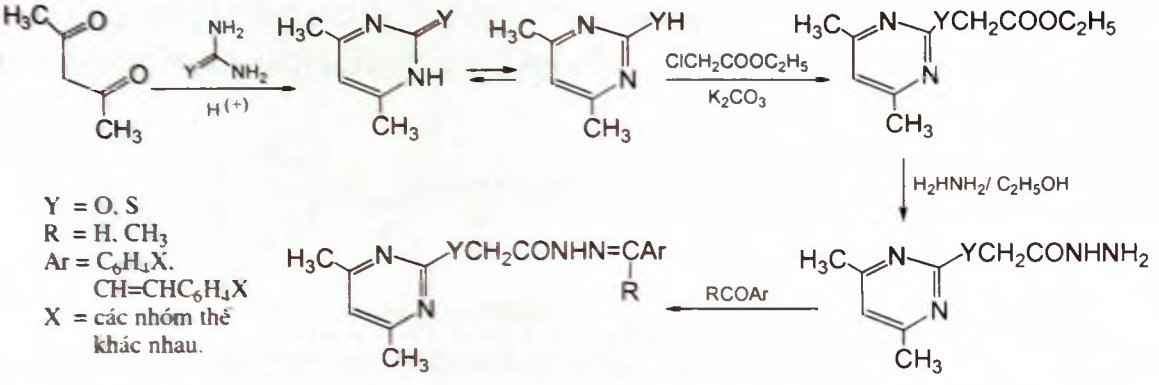
6.3.2.1 Đi từ hợp chất 1,3-đicacbonyl và hợp phần N-C-N



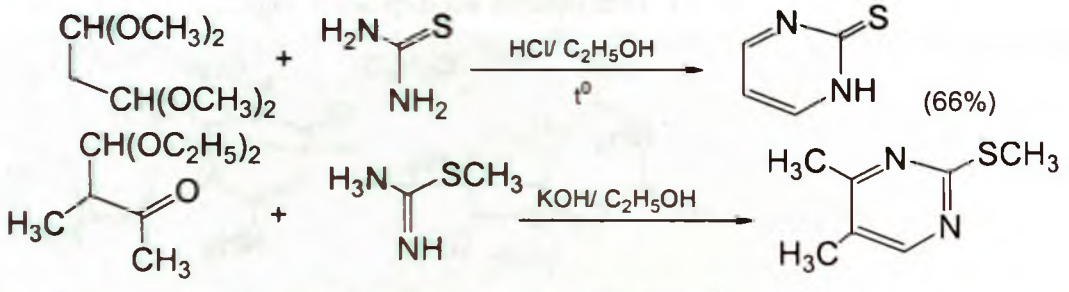
Hợp chất 1,3-đicacbonyl phải chứa H_α; hợp phần N–C–N có thể là amiđin, guaniđin, ure, thioure, v.v....



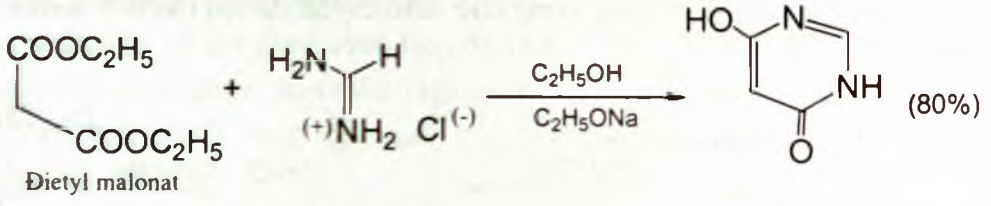
Tác giả của sách này cùng với cộng sự đi từ axetylaxeton và ure hoặc thioure đã tổng hợp được 4,6-đimetylpirimiđin-2(1*H*)-on và 4,6-đimetylpirimiđin-2(1*H*)-thion, sau đó cho sản phẩm ngưng tụ với etyl cloroaxetat rồi hiđrazit hoá và sau cùng là ngưng tụ với anđehit và xeton thơm theo sơ đồ sau:



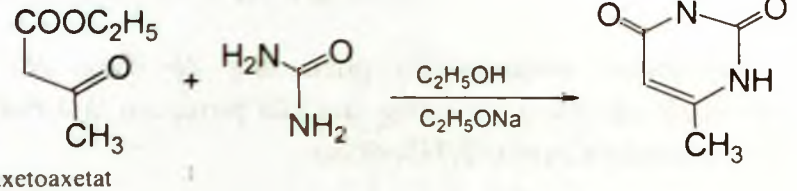
β-Đianđehit và β-xeto anđehit ở dạng axetal dễ dàng tham gia phản ứng tạo vòng **pirimiđin. Thí dụ :**



β-Đieste và β-xeto este cũng có thể tạo vòng pirimiđin với hiệu suất cao. Thí dụ:

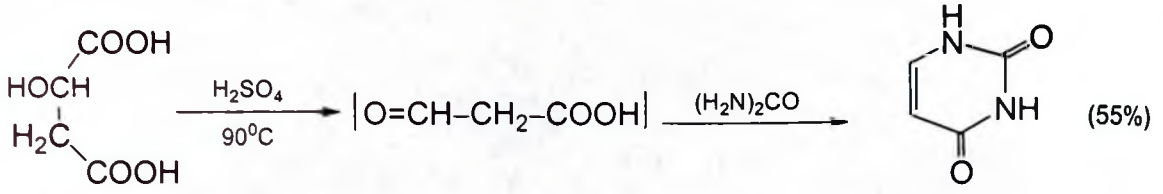


Đietyl malonat

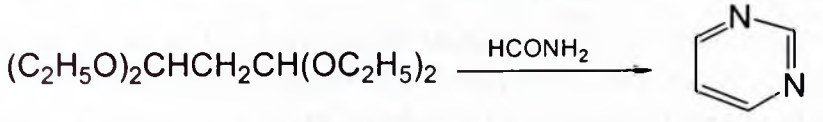


Etyl axetoaxetat

Từ axit malic có thể tạo ra uraxin nhờ phản ứng đóng vòng giữa ure và axit formylaxetic sinh ra *in situ* (từ axit malic) :

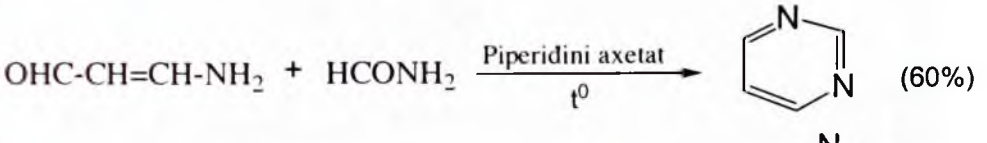


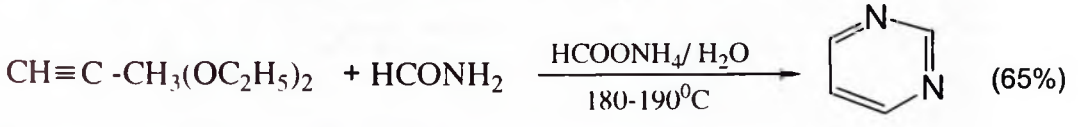
Để thu được chính pirimiđin không chứa nhóm thế, *Brederek* đã đun nóng 1,1,3,3-tetraetoxipropan (điaxetal của malonanđehit) với một lượng dư formamit có axit xúc tác:



Phản ứng diễn ra qua nhiều giai đoạn với những sản phẩm trung gian là $(C_2H_5O)_2CH$-CH=CH-O-C_2H_5, $(C_2H_5O)_2CH$–CH=CH–NH–CH=O và $(C_2H_5O)_2CH$-CH=CH-NH-CH=NH.

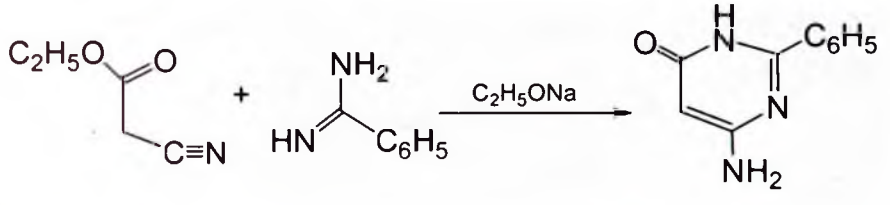
Cũng dùng formamit, người ta có thể tổng hợp pirimiđin không chứa nhóm thế theo các cách khác như sau:



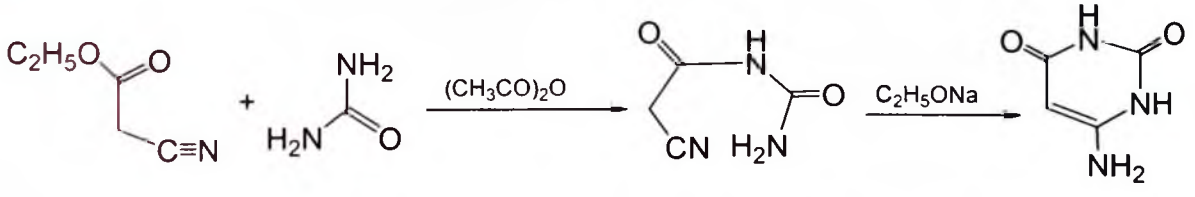


6.3.2.2 Đi từ este xianoaxetic hoặc malononitrin

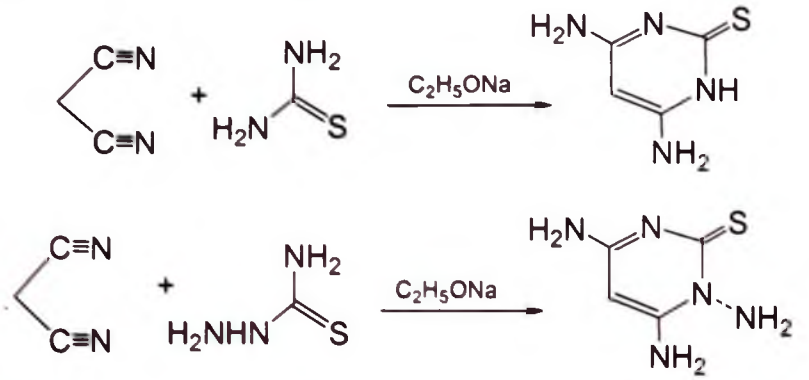
Etyl xianoaxetat ngưng tụ với benzamidin có mặt natri etylat tạo thành 6-amino-2-phenylpirimiđin-4-(3*H*)-on:



Khi có mặt anhiđrit axetic, etyl xianoaxetat tác dụng với ure thoạt tiên sinh ra xianoaxetylure; sản phẩm này tự đóng vòng nhờ natri etylat để tạo thành 6-aminopirimiđin-2,4(1*H*,3*H*)-đion:



Cũng nhờ natri etylat, malononitrin phản ứng dễ dàng với thioure và với thiosemicacbazit tạo thành các dẫn xuất tương ứng của pirimiđin là 4,6-điaminopirimiđin-2(1*H*)-thion và 1,4,6-triaminopirimiđin-2(1*H*)-thion:

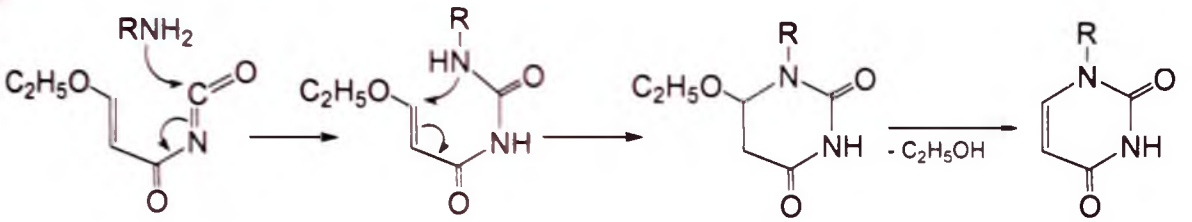


6.3.2.3 Đi từ etoxiacriloyi isoxianat và amin bậc một

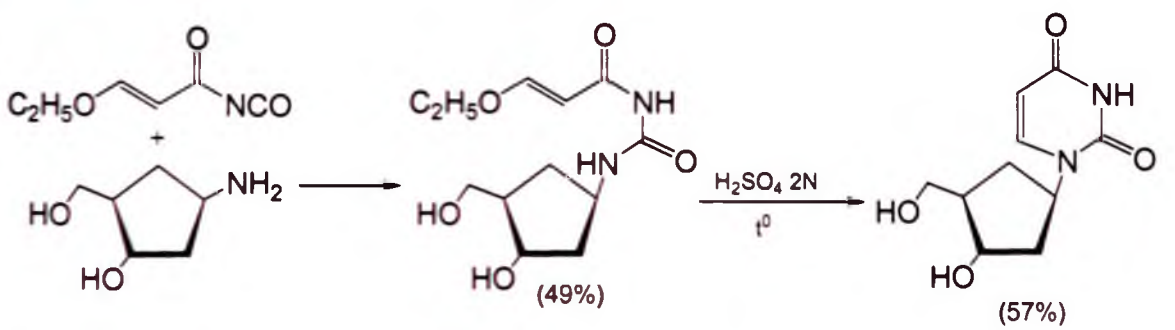
3-Etoxiacriloyl isoxianat được điều chế từ 3-etoxiacriloyl clorua và bạc xianat:

$$C_2H_5O–CH=CHCOCl + AgOCN \longrightarrow C_2H_5O–CH=CH–CO–NCO$$

Amin bậc một cộng vào nhóm –N=C=O rồi đóng vòng và loại đi nhóm etoxi tạo thành dẫn xuất *N*-thế của uraxin:



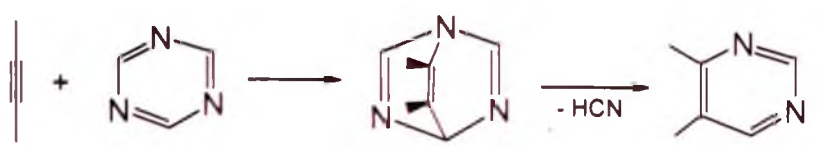
Dựa theo phương pháp trên người ta đã tổng hợp các nucleozit cacboxiclic dùng làm chất kháng virut:



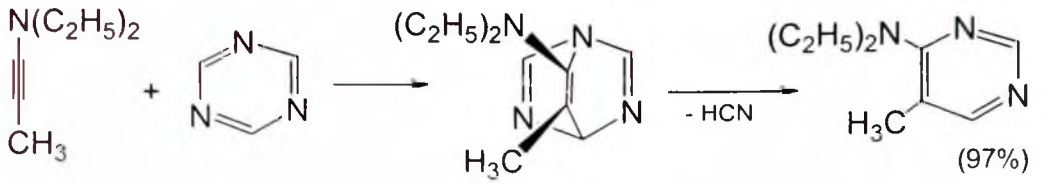
6.3.2.4 Tổng hợp từ các dị vòng khác

Vòng pirimiđin có thể được tổng hợp từ nhiều dị vòng khác nhau, bao gồm các vòng năm cạnh (pirole, imiđazole, oxazole, isoxazole,...), các vòng sáu cạnh (piriđin, pirazin, triazin,..) và cả một số dị vòng ngưng tụ nữa (benzofuran, purin,...). Sau đây là một số phương pháp tiêu biểu:

a) *Cộng đóng vòng 1,3,5-triazin với một ankin*

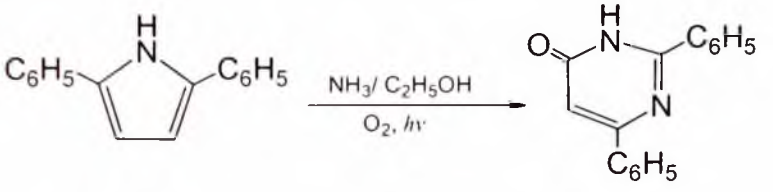


Thí dụ:

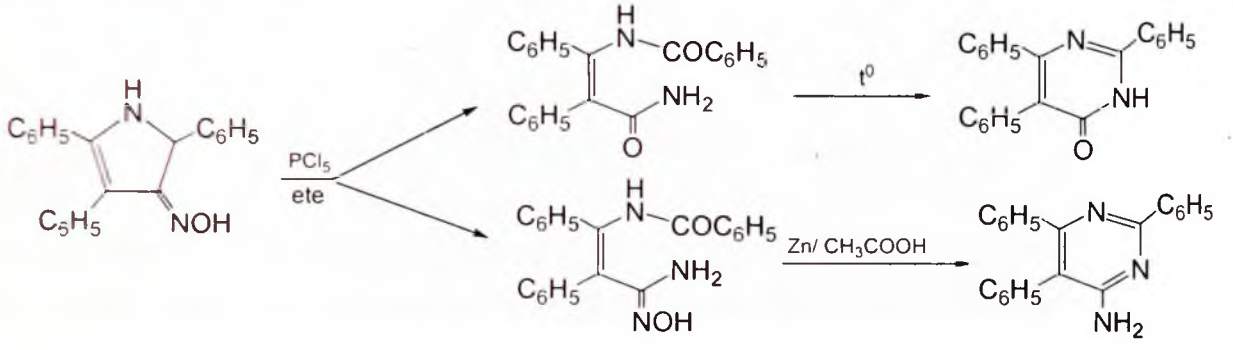


b) *Chuyển hoá vòng pirole thành vòng pirimiđin*

2,5-Điphenylpirole trong dung dịch amoniac-etanol, có mặt oxigen và được chiếu sáng sẽ tạo thành pirimiđinon:

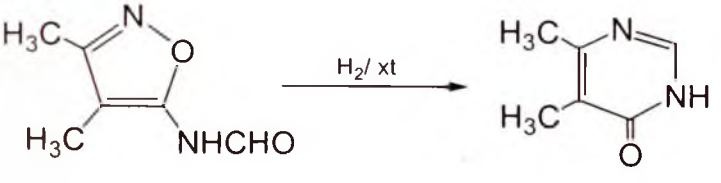


Oxim của 2,4,5-triphenylpirole-3(2*H*)-on tác dụng với PCl_5 trong este cũng có thể tạo ra một số dẫn xuất của pirimiđin theo sơ đồ các phản ứng sau:



c) *Chuyển hoá vòng isoxazole thành vòng pirimiđin*

5-Formylamino-3,4-đimetylisoxazole trong quá trình khử có xúc tác sẽ mở vòng rồi lại đóng vòng tạo thành 5,6-đimetylpirimiđin-4(3*H*)-on:

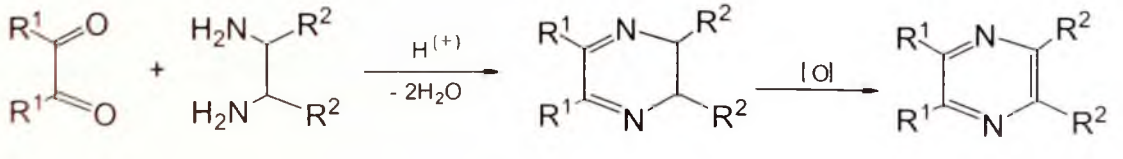


Cơ chế của phản ứng trên còn chưa được rõ ràng.

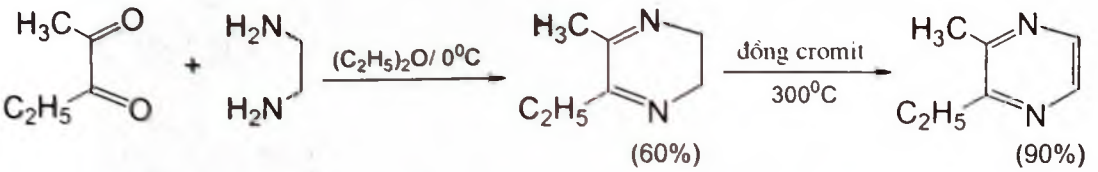
6.3.3 Pirazin và pirazinon

6.3.3.1 Đi từ hợp chất 1,2-đicacbonyl và 1,2-điamin

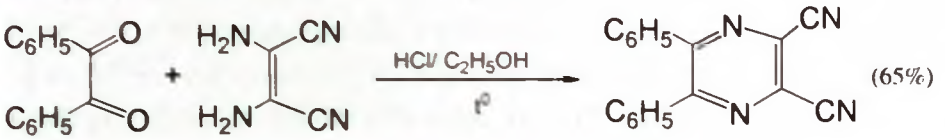
Phản ứng ngưng tụ đóng vòng hợp chất 1,2-đicacbonyl với etylenđiamin hoặc các dẫn xuất dẫn tới sự tạo thành đihiđropirazin. Oxi hoá đihiđropirazin bằng MnO_2 trong dung dịch KOH hoặc bằng đồng cromit sẽ thu được pirazin :



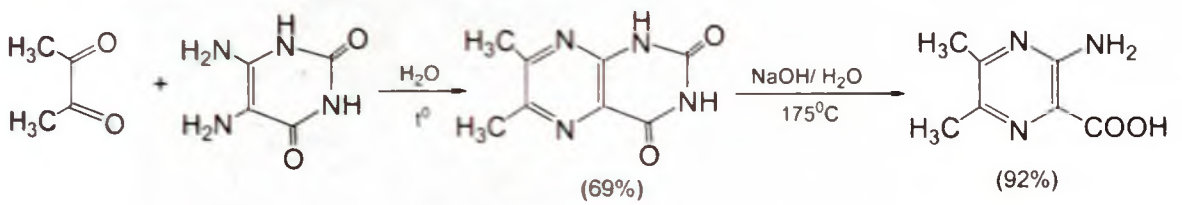
Thí dụ:



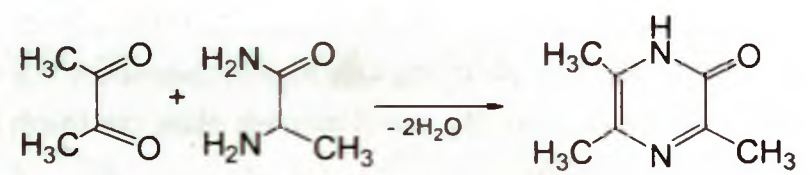
Nếu dùng 1,2-điaminoeten thì có thể bỏ được giai đoạn oxi hoá, tuy nhiên các hợp chất này khó kiếm, trừ trường hợp điaminomaleonitrin là hợp chất bền và có thể tác dụng với benzil (diphenyldixeton) :

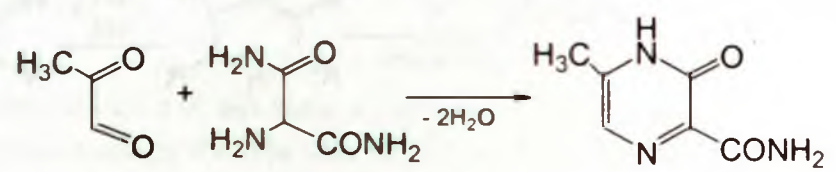


Một dạng vận dụng của phương pháp này là dùng 5,6-điaminouraxin cho ngưng tụ đóng vòng với 1,2-đixeton, sau đó thủy phân sản phẩm sinh ra cũng thu được dẫn xuất của pirazin. Thí dụ :



Để tổng hợp pirazinon, có thể thay 1,2-điamin bằng amit của α-amino axit hoặc bằng aminoamidonamit :

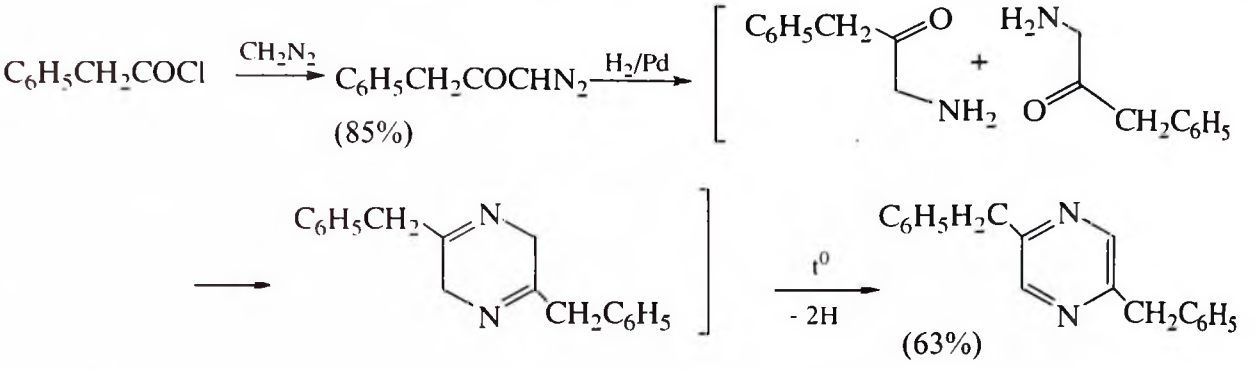




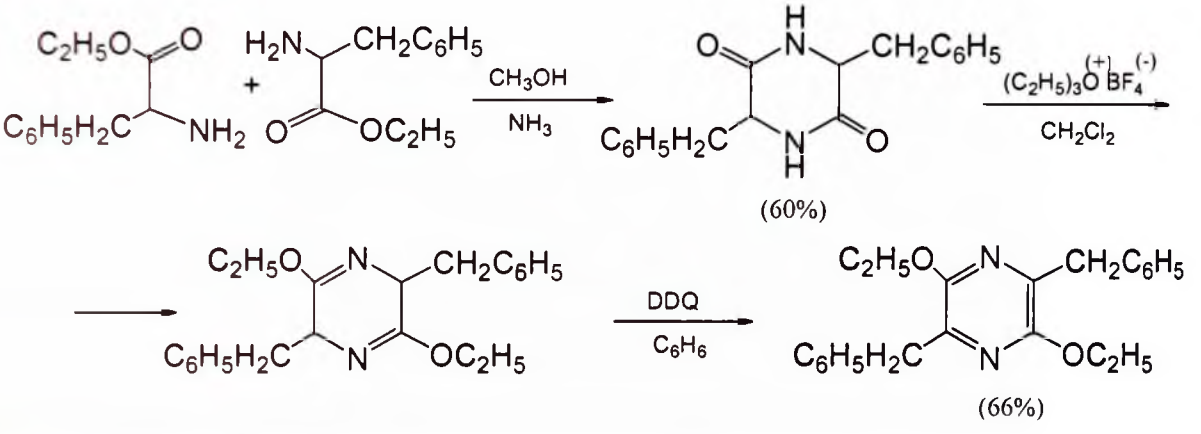
6.3.3.2 Đi từ hợp chất α-aminocacbonyl

α-Amino andehit và α-amino xeton là những hợp chất không bền, trừ khi ở dạng muối. Các hợp chất cacbonyl này được điều chế *in situ* từ các hợp chất α-azido- hoặc α-oximinocacbonyl bằng phương pháp khử.

Đun nóng hợp chất α-cacbonyl tạo thành 3,6-đihiđropirazin, đó là những sản phẩm dễ bị oxi hoá bởi không khí cho ta pirazin:

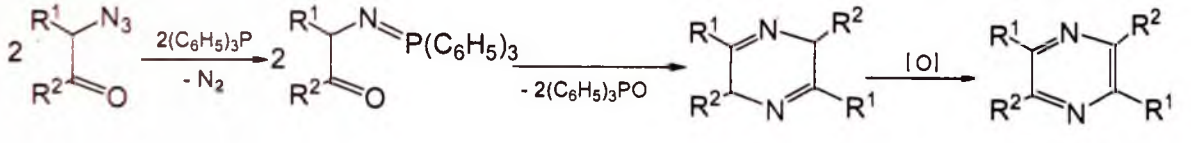


Các α-amino este bền hơn các α-amino xeton ; ở dạng muối chúng dễ dàng tự ngưng tụ thành 2,5-đixetopiperazin. Các sản phẩm này bền, khó bị oxi hoá, song có thể chuyển hoá thành piperazin thơm qua chất trung gian là đicloro- hoặc điankoxi-3,6-đihiđropirazin vì các chất trung gian này dễ bị oxi hoá bởi DDQ (2,3-đicloro-5,6-đixiano-1,4-benzoquinon). Thí dụ :



6.3.3.3 Đi từ α-phosphazinylxeton

α-Phosphazinylxeton sinh ra từ phản ứng của triphenylphosphin với α-azido xeton. Hai phân tử α-phosphazinylxeton phản ứng aza-*Wittig* với nhau tạo thành đihiđropirazin, chất này bị oxi hoá tiếp sẽ cho pirazin:

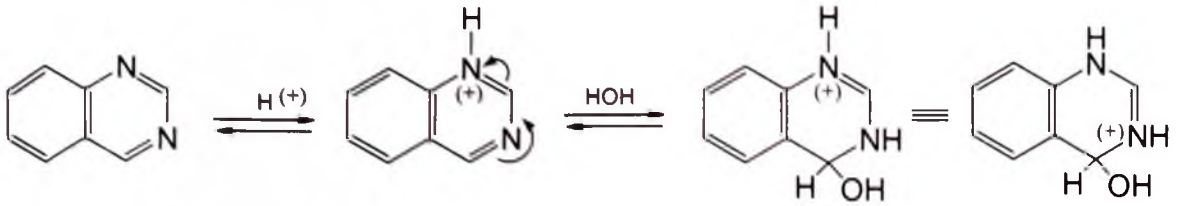


6.4 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP BENZOĐIAZIN

6.4.1 Phản ứng của benzođiazin

Các benzođiazin đều tương đối bền, song khi đun nóng quinazolin với dung dịch axit/nước hoặc kiềm/nước xảy ra sự phân hủy tạo thành benzanđehit, axit formic, ...

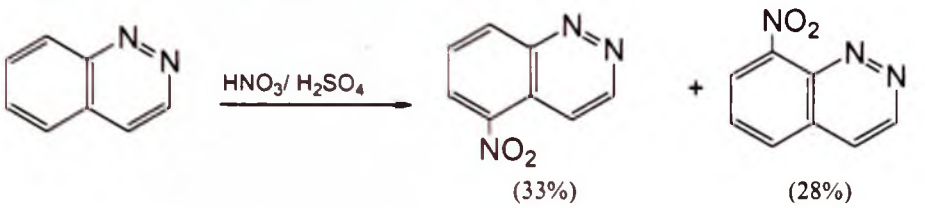
Các benzođiazin đều có tính bazơ và bị proton hoá trong dung địch axit/nước. Tuy nhiên, cation của quinazolin được ổn định hoá nhờ cộng nước vào liên kết kép 3,4 do đó quinazolin có tính bazơ mạnh hơn nhiều so với pirimiđin (pK_a 3,51 so với 1,31).



Các nhóm thế đẩy electron (CH_3, CH_3CH_2, ...) và hút electron (Cl, CN, ..) ở vị trí 4 đều làm giảm khả năng cộng nước nói trên.

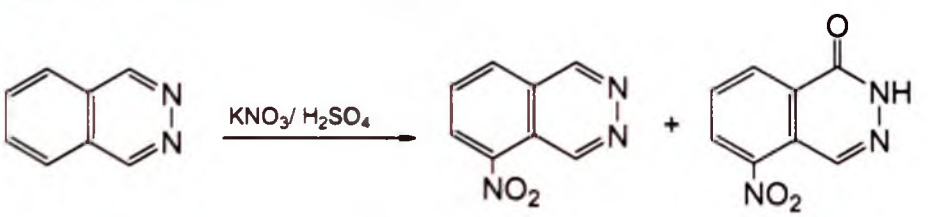
6.4.1.1 Phản ứng thế electrophin

Do ảnh hưởng phản hoạt hoá của các nguyên tử nitrogen-piriđin, các phản ứng thế electrophin của benzođiazin xảy ra ở phía vòng benzen. Các tính toán lượng tử đối với cinolin cho thấy khả năng phản ứng của các vị trí 5 và 8 là cao nhất ($5 \approx 8 > 6 \approx 7 > 3 \approx 4$). Thực nghiệm đã xác nhận điều này. Thí dụ:

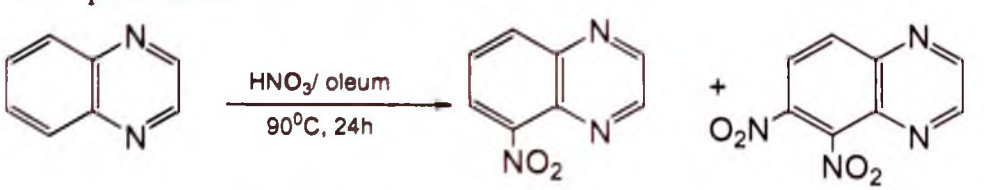


Trong H_2SO_4 80%, ion cinolini bị nitro hoá chậm hơn ion isoquinolini khoảng 287 lần:

Các vị trí 5 và 8 của phtalazin là như nhau. Khi nitro hoá phtalazin bằng KNO_3/H_2SO_4 đđ sinh ra sản phẩm chính là 5-nitrophtalazin và một lượng nhỏ sản phẩm phụ 5-nitrophtalazin-1(2*H*)-on:

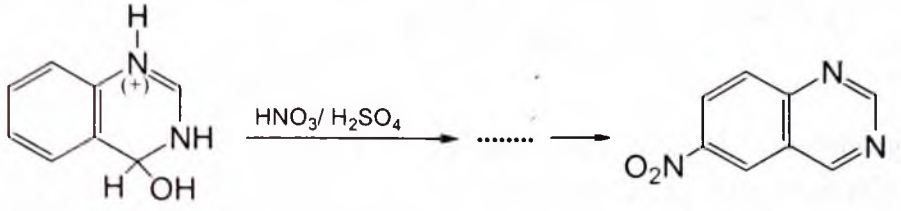


Mặc dù cũng có cấu trúc đối xứng, quinoxalin bị nitro hoá bởi hỗn hợp axit nitric và oleum cho 5-nitroquinoxalin với hiệu suất thấp (1,5%) còn sản phẩm chính (hiệu suất 24%) lại là 5,6-đinitroquinoxalin:

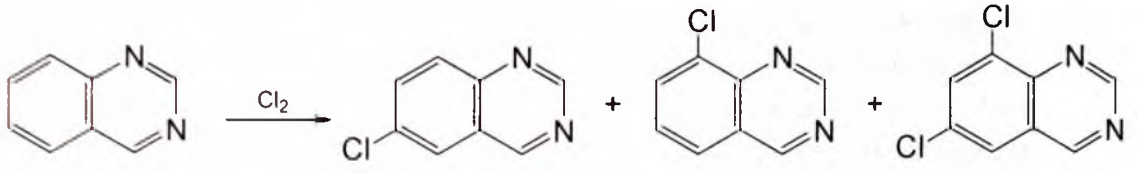


Đối với quinazolin, tính toán cho biết trình tự giảm dần khả năng phản ứng của các vị trí trong vòng như sau: $8 > 6 > 5 > 7 >> 4 > 2$. Tuy vậy, khi nitro hoá bằng HNO_3 bốc khói

và H_2SO_4 đậm đặc, sinh ra 6-nitroquinazolin với hiệu suất 56%. Đó là do phản ứng nitro hoá xảy ra với cation hiđrat:

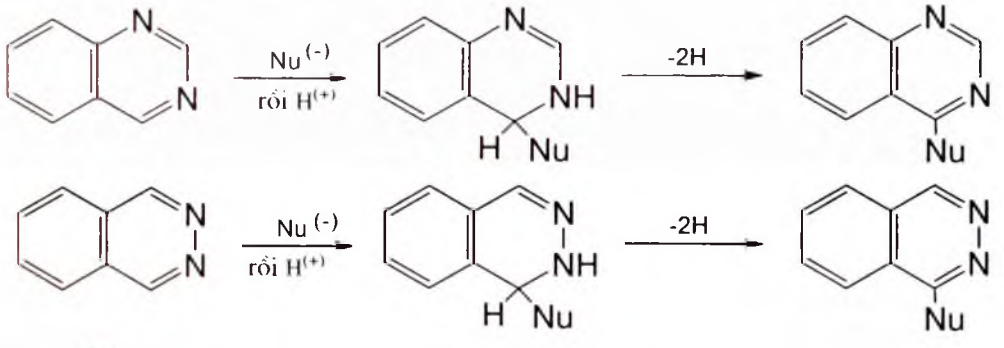


Clo hoá quinazolin cho hỗn hợp các dẫn xuất monocloro và đicloro ở các vị trí 6 và 8:



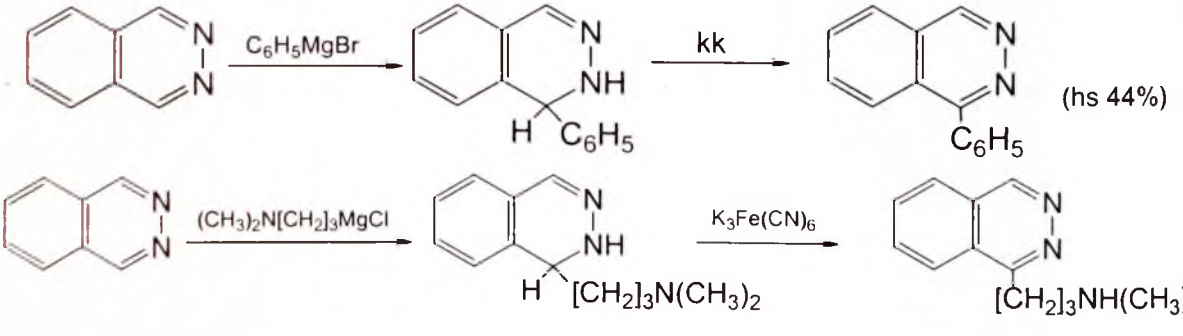
6.4.1.2 Phản ứng với tác nhân nucleophin

Cũng do sự có mặt của hai nguyên tử nitrogen-piriđin, các benzođiazin tác dụng với tác nhân nucleophin thường dễ hơn với tác nhân electrophin ; theo quy luật, phản ứng xảy ra ở phía dị vòng điazin. Thoạt tiên tác nhân nucleophin cộng vào dị vòng sinh ra dẫn xuất đihiđro, dẫn xuất này sẽ tự oxi hoá hoặc bị oxi hoá thành hợp chất dị vòng thơm tương ứng. Chẳng hạn, quinazolin và phtalazin phản ứng với các hợp chất cơ lithi, cơ magie, các ion xianua, hiđrosunfit, các enolat,..... theo sơ đồ sau:

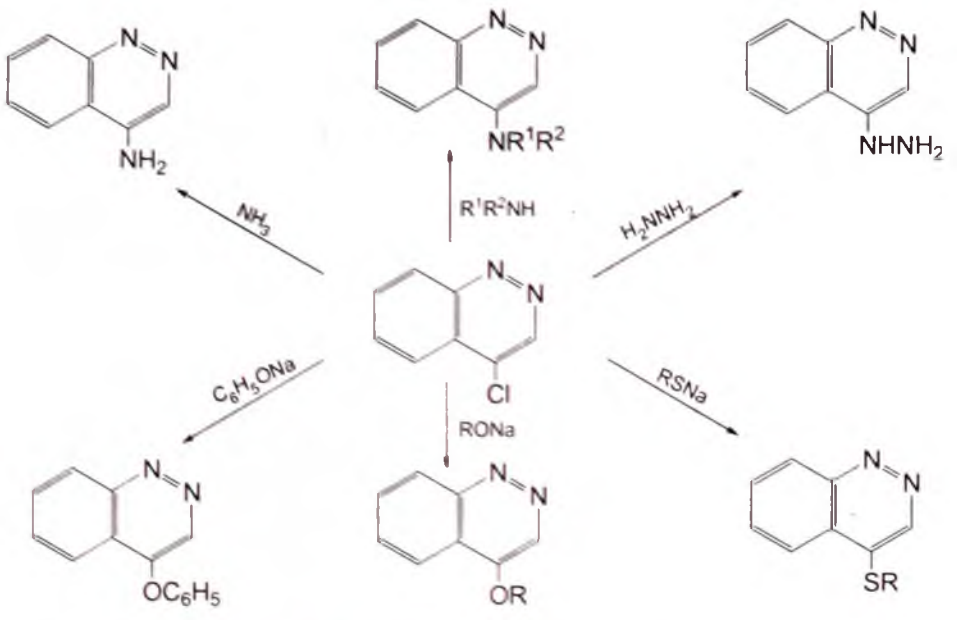


$Nu^{(-)} = R^{(-)}$ (RLi, RMgX), $CN^{(-)}$, $HSO_3^{(-)}$, $^{(-)}CH_2COR$, ...

Thí dụ:

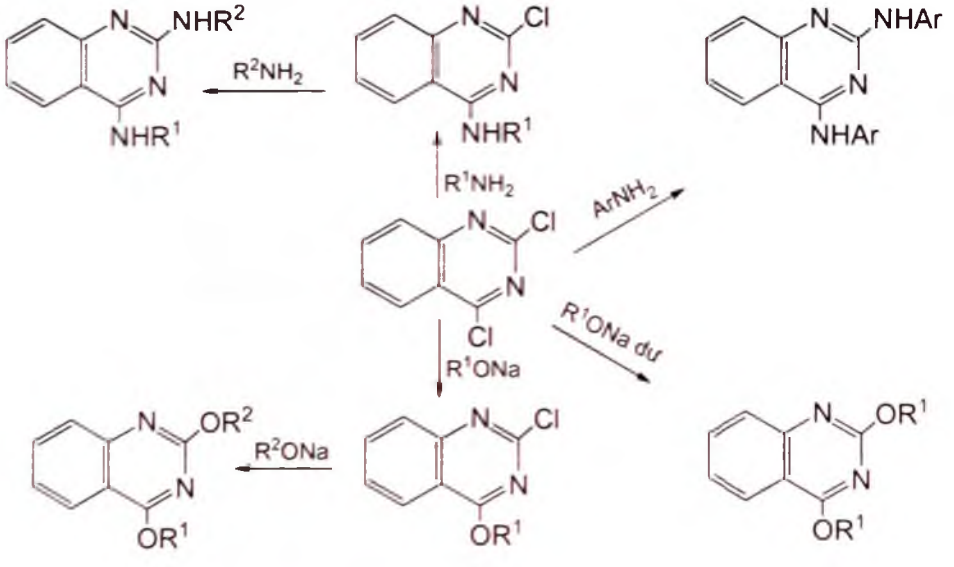


Đối với các benzođiazin, phản ứng *Chichibabin* có thể thực hiện được, song người ta thường điều chế các aminobenzodiazin và nhiều dẫn xuất khác từ clorobenzođiazin. Thí dụ các phản ứng thế nucleophin của 4-clorocinolin (sơ đồ 1) và 2,4-đicloroquinazolin (sơ đồ 2).



Sơ đồ 1. Chuyển hoá nucleophin 4-clorocinolin.

Trình tự giảm dần khả năng phản ứng của một số clorobenzođiazin là: 4-cloroquinazolin > 2-cloroquinoxalin > 4-clorocinolin > 2-cloroquinazolin > 1-clorophtalazin ≈ 3-clorocinolin. Một cách định lượng, trong phản ứng với piperiđin ở 20°C, 4-cloroquinazolin có khả năng phản ứng cao hơn 2-cloroquinazolin 6500 lần và hơn 4-cloropirimiđin 2000 lần; song 2-cloroquinazolin chỉ hơn 2-cloropirimiđin có 1,4 lần thôi. Do sự khác nhau rõ rệt về khả năng phản ứng của nguyên tử clo ở vị trí 2 và vị trí 4, nên có thể thực hiện sự thay thế nucleophin từng bậc đối với 2,4-đicloroquinolin (sơ đồ 2).



Sơ đồ 2. Chuyển hoá nucleophin 2,4-đicloroquinazolin.

2-Cloroquinoxalin có khả năng phản ứng cao hơn 2-cloropirazin đối với các tác nhân nucleophin như amoniac, amin, hiđrazin, ancolat, xianua, sunfua, ...

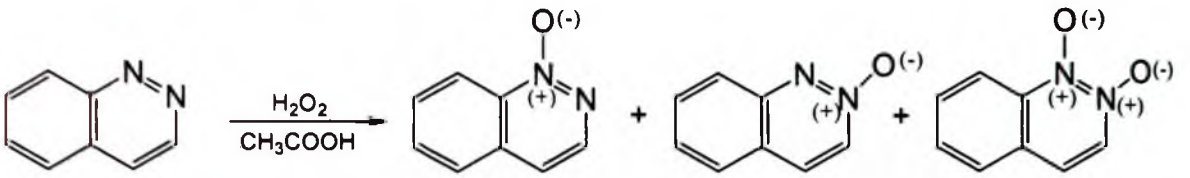
1-Clorophtalazin dễ dàng phản ứng với ancolat và phenolat, amoniac và amin, ...

6.4.1.3 Phản ứng oxi hoá

a) *Oxi hoá nguyên tử nitrogen dị vòng*

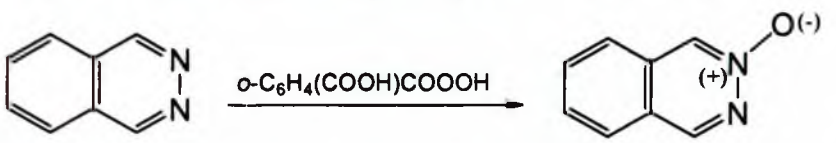
Các benzođiazin đều có thể bị oxi hoá ở nguyên tử nitrogen-piriđin bởi peroxit hoặc hiđrogen peroxit sinh ra benzođiazin *N*-oxit.

• *Cinolin* bị oxi hoá bởi H_2O_2/CH_3COOH tạo thành một hỗn hợp gồm 1-oxit, 2-oxit và 1,2-đioxit với tỉ lệ: 25,9 : 40,2 : 0,3.

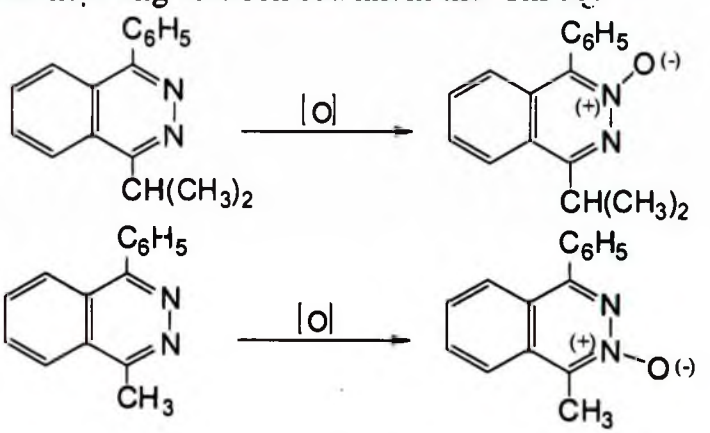


Có thể điều chế đi-*N*-oxit bằng cách oxi hoá các mono-*N*-oxit.

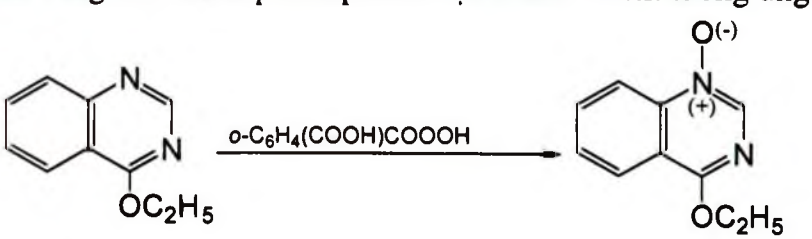
• *Phtalazin* bị oxi hoá bởi axit monoperoxiphtalic cho *N*-oxit với hiệu suất cao:



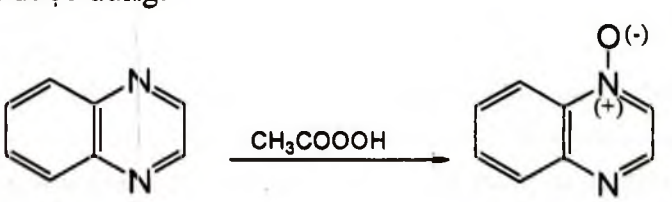
Các dẫn xuất không đối xứng của phtalazin bị oxi hoá cho 2-oxit hay 3-oxit tùy theo hiệu ứng không gian và hiệu ứng electron của nhóm thế. Thí dụ:



• *Quinazolin N-oxit* chưa được điều chế trực tiếp, song có thể oxi hoá 4-ankoxiquinazolin bằng axit monoperoxiphtalic tạo thành 1-oxit tương ứng. Thí dụ:



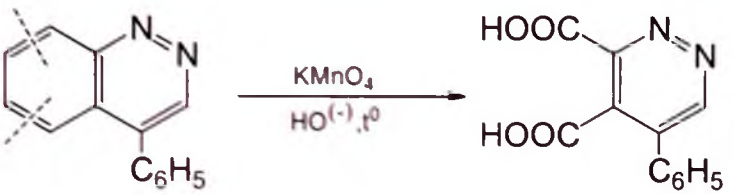
• *Quinoxalin* dễ bị oxi hoá bởi axit peraxetic tạo thành mono-*N*-oxit hay đi-*N*-oxit tùy theo lượng peraxit được dùng.



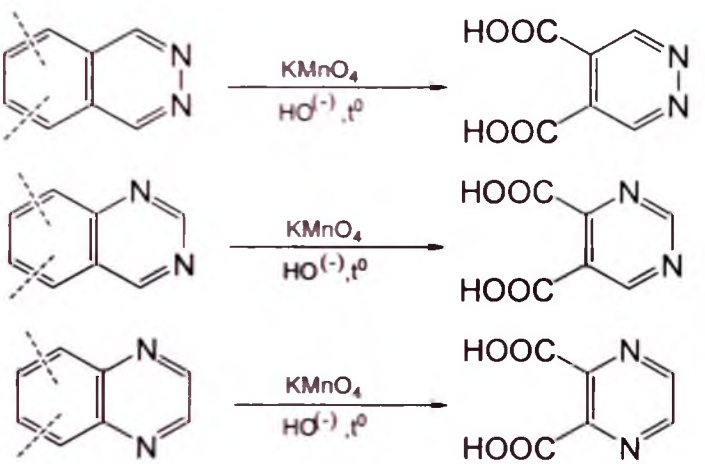
Hướng oxi hoá các 2-ankylquinoxalin phụ thuộc nhiều vào kích thước của nhóm ankyl. Chẳng hạn, tỉ lệ 1-oxit : 4-oxit sinh ra khi oxi hoá 2-metylquinoxalin là 3:2, đối với 2-etylquinoxalin là 23 : 26, còn khi oxi hoá 2-isopropyl- và 2-*tert*-butylquinoxalin chỉ sinh ra 4-đioxit.

b) *Oxi hoá vòng thơm dung hợp*

Phản ứng oxi hoá các benzođiazin bởi $KMnO_4$ đun nóng dẫn tới sự mở vòng benzen dung hợp, tạo thành các axit điazinđicacboxylic tương ứng. Thí dụ: 4-phenylcinolin bị oxi hoá thành axit 5-phenylpiriđazin-3,4-đicacboxylic:



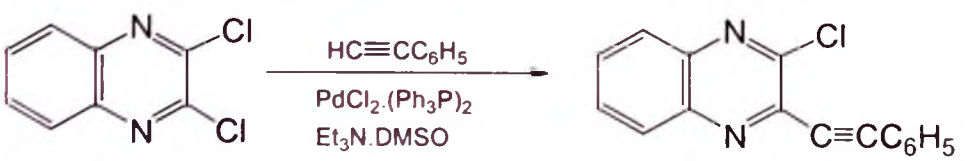
Trong những điều kiện tương tự, phtalazin cho axit piriđazin-4,5-đicacboxylic, quinazolin cho axit pirimiđin-4,5-đicacboxylic, còn quinoxalin cho axit pirazin-2,3-đicacboxylic:

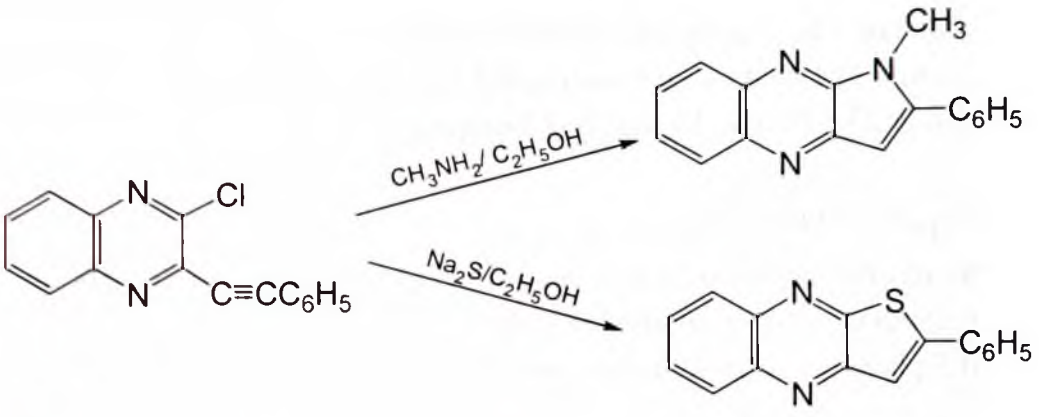


6.4.1.4 Các phản ứng khác

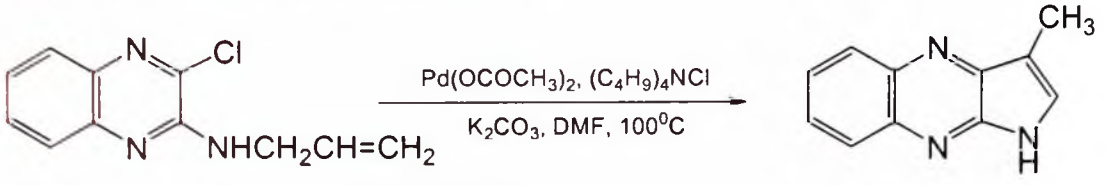
a) *Phản ứng được xúc tác bởi paladi*

Nhờ chất xúc tác chứa $PdCl_2$, 2,3-đicloroquinoxalin tác dụng với phenylaxetilen tạo thành 2-cloro-3-(phenyletinyl)quinoxalin. Sản phẩm này phản ứng với metylamin trong etanol sinh ra dẫn xuất của pirolo[2,3-*b*]quinoxalin, còn với natri sunfua trong etanol sinh ra dẫn xuất của thieno[2,3-*b*]quinoxalin:





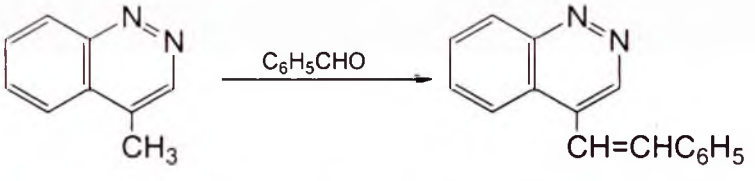
Bằng phản ứng *Heck* nội phân tử, xuất phát từ 2-(anlylamino)-3-cloroquinoxalin có thể thu được 3-metylpirolo[2,3-*b*]quinoxalin:



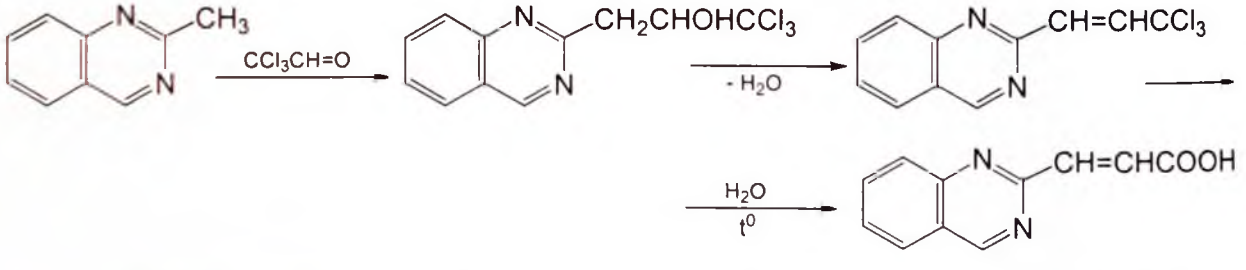
b) *Phản ứng của nhóm thế ankyl*

Hiđrogen của nhóm metyl ở vị trí α hoặc γ trong benzođiazin có tính linh động (tương tự metylđiazin và metylpiriđin) nên tham gia nhiều phản ứng đặc trưng của các hợp chất chứa nhóm metylen linh động.

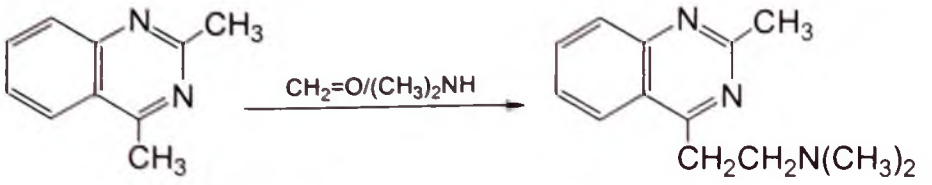
• *Phản ứng ngưng tụ với anđehit*: 4-metylcinolin ngưng tụ với benzanđehit cho 4-stirylcinolin với hiệu suất cao:



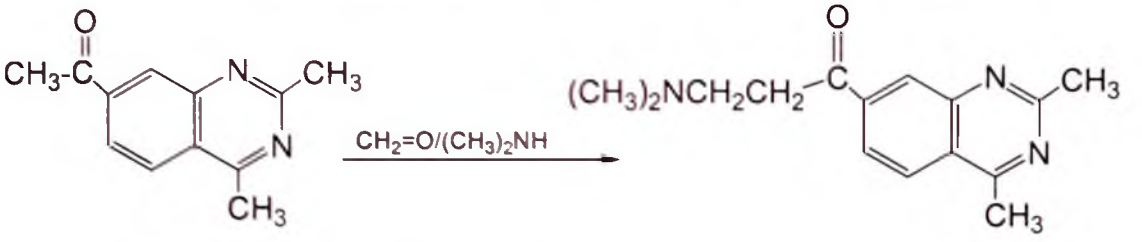
1-Metylphtalazin, 4-metylquinazolin và 2-metylquinoxalin cũng tham gia ngưng tụ với các anđehit thơm khác nhau, song hiệu suất thường không cao. Cũng có thể thay benzanđehit bằng cloral, đây là một hướng để tạo ra axit không no chứa vòng benzođiazin nhờ phản ứng thủy phân tiếp theo. Thí dụ:



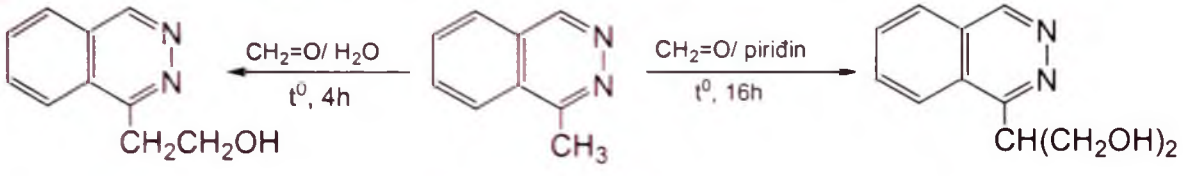
• *Phản ứng Mannich*: 4-metylquinazolin và 2,4-đimetylquinazolin tham gia phản ứng *Mannich* với formanđehit và bazơ là đimetylamin hoặc morpholin, phản ứng xảy ra ở nhóm 4-metyl. Thí dụ:



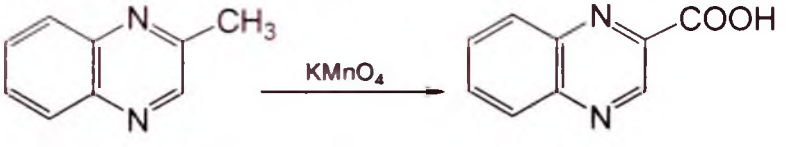
Tuy nhiên, khả năng phản ứng của nhóm 4-metyl vẫn còn thấp hơn của nhóm axetyl. Chẳng hạn, trong điều kiện tương tự của phản ứng *Mannich*, 7-axetyl-2,4-đimetylquinazolin cho 2,4-đimetyl-7-(3-đimetylaminopropionyl)quinazolin:



Chú ý rằng, nếu không có mặt amin bậc hai, nhóm metyl của metylbenzođiazin có thể phản ứng chỉ với formanđehit để trở thành nhóm 2-hiđroxietyl. Thí dụ:



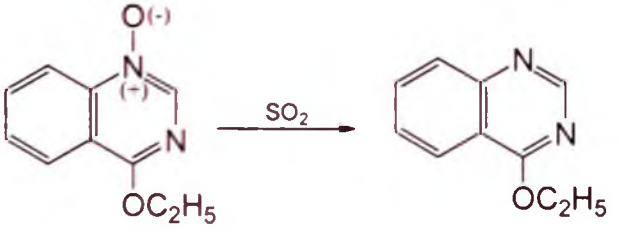
• *Phản ứng oxi hoá*: nhóm metyl của các metylbenzođiazin bị oxi hoá bởi $KMnO_4$ trong điều kiện êm dịu sinh ra axit cacboxylic đị vòng tương ứng. Thí dụ:



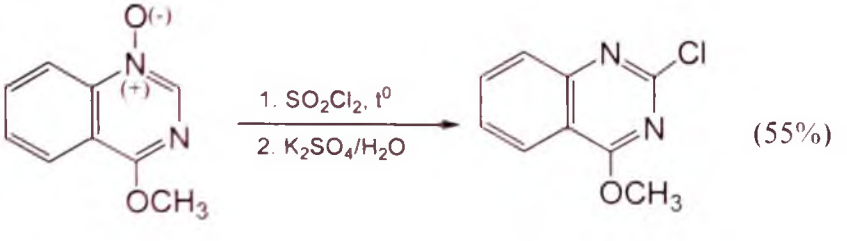
c) *Phản ứng của các benzođiazin N-oxit*

Benzođiazin *N*-oxit tham gia các phản ứng tương tự diazin *N*-oxit và piriđin *N*-oxit, tiêu biểu là các phản ứng sau đây:

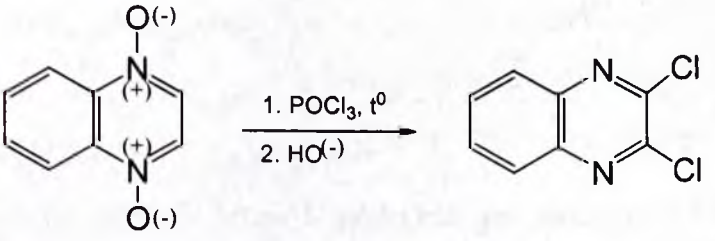
• *Đeoxigen hoá*, thí dụ:



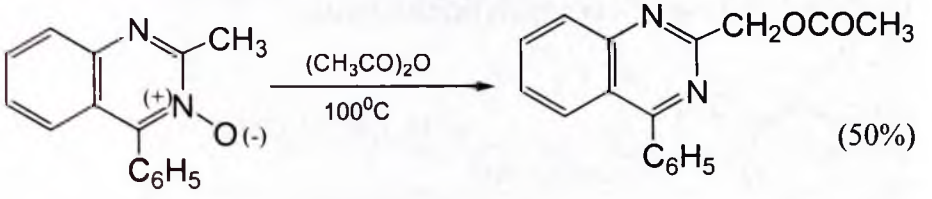
• *Đeoxigen hoá–clo hoá*, thí dụ:



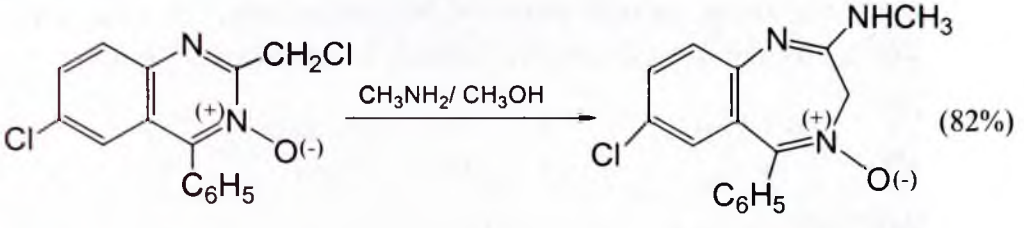
(55%)



• *Chuyển vị oxigen*, thí dụ:



Các quinozalin 3-oxit có một số tính chất không bình thường, một trong những tính chất đó là phản ứng mở rộng vòng. Thí dụ:



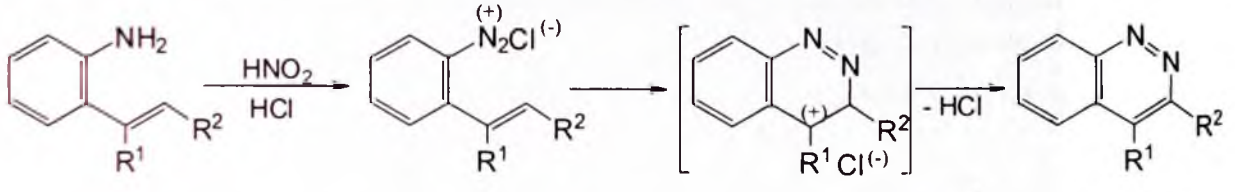
6.4.2 Tổng hợp benzodiazin

6.4.2.1 Cinolin

Có nhiều phương pháp tổng hợp vòng cinolin, đa số xuất phát từ anilin *ortho*-thế bởi một nhóm chứa nối đôi hoặc nối ba, đem điazo hoá rồi đóng vòng.

a) *Tổng hợp Widman-Stoermer*

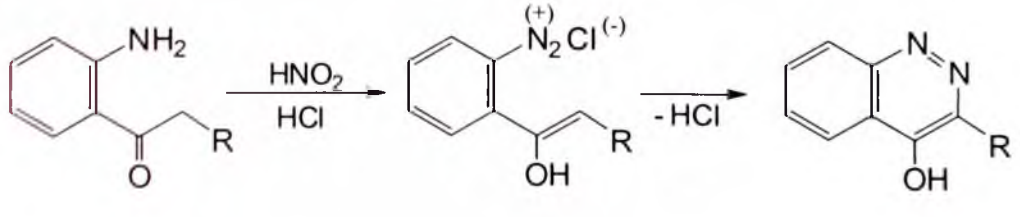
Các *o*-aminostiren tác dụng với axit nitrơ sinh muối điazoni, muối này đóng vòng tạo thành một cacbocation, cacbocation tách proton cho cinolin:



R^1 có thể là ankyl, aryl, hetaryl, nhưng không là hiđrogen; còn R^2 có thể là hiđrogen, ankyl hoặc aryl.

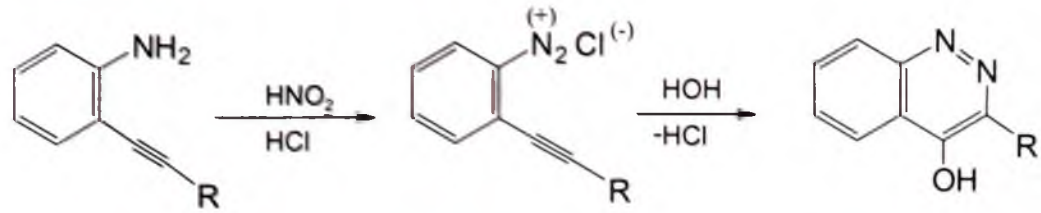
b) *Tổng hợp Borsche*

Cho các *o*-aminophenyl ankyl xeton tác dụng với axit nitrơ, dạng enol của muối điazoni sinh ra sẽ đóng vòng tạo thành các 4-hiđroxicinolin:



c) *Tổng hợp Richter*

Cho dẫn xuất *o*-amino của ankinylbenzen tác dụng với axit nitrơ. Muối điazoni sinh ra sẽ đóng vòng với sự tham gia của phân tử nước để tạo thành dẫn xuất của 4-hiđroxicinolin:

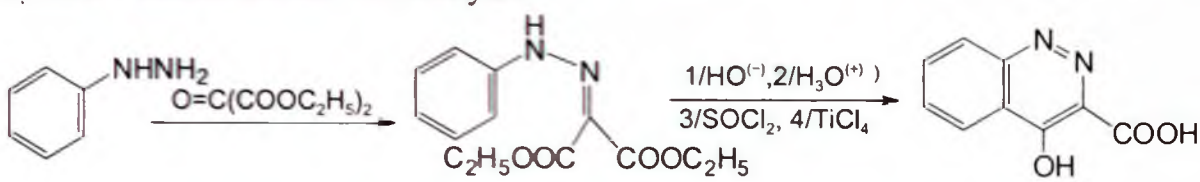


Phản ứng đầu tiên đo *von Richter* thực hiện là đi từ axit (*o*-aminophenyl)propiolic điều chế axit 4-hiđroxicinolin-3-cacboxylic, sau đó mới được phát triển thành phương pháp chung.

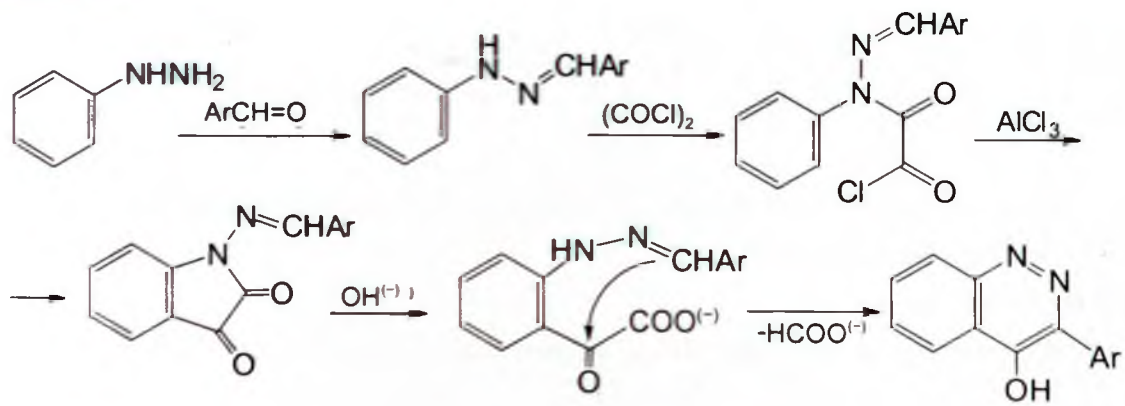
d) *Tổng hợp từ phenylhiđrazin*

Từ phenylhiđrazin có thể tổng hợp dẫn xuất của cinolin theo hai cách khác nhau.

Một là, cho ngưng tụ với đietyl mesoxalat rồi xử lí tiếp với các tác nhân vô cơ để thu được axit 4-hiđroxicinolin-3-cacboxylic:



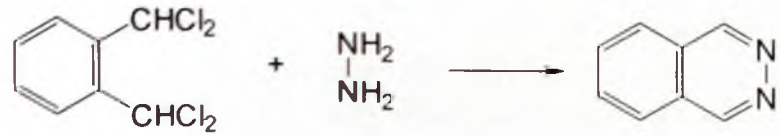
Hai là, cho ngưng tụ với benzandehit rồi với oxalyl clorua, sau đó thực hiện các phản ứng axyl hoá đóng vòng, thủy phân mở vòng và lại đóng vòng tạo thành 3-aryl-4-hiđroxicinolin:



6.4.2.2 Phtalazin

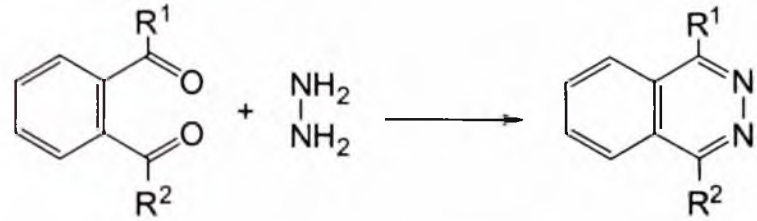
Các phtalazin dễ dàng được tổng hợp trên cơ sở sử dụng hiđrazin theo các phương pháp tương tự tổng hợp piridazin.

a) *Đi từ 1,2-bis(điclorometyl)benzen và hiđrazin*



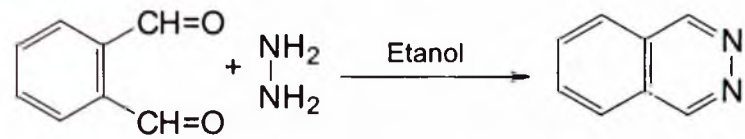
Để phản ứng xảy ra, người ta đun nóng hỗn hợp dẫn xuất tetracloro với hiđrazin hiđrat ở 150°C đưới áp suất cao trong 2 giờ, hoặc thay hiđrazin hiđrat bằng hidrazin sunfat trong axit sunfuric 90%.

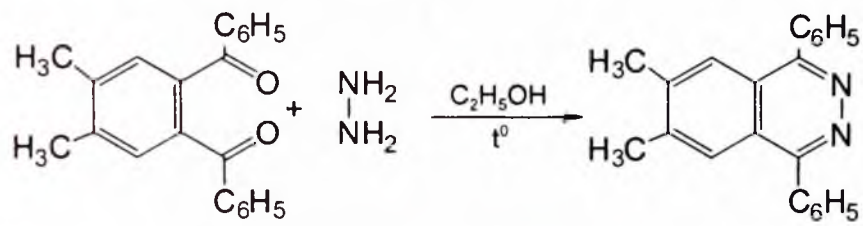
b) *Đi từ 1,2-điaxylbenzen và hiđrazin*



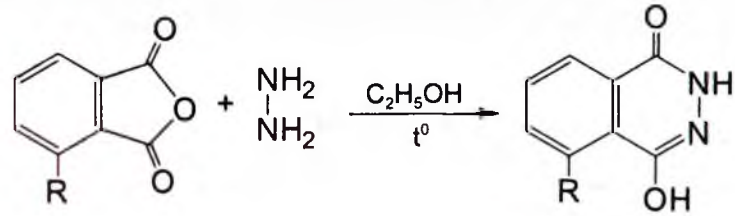
R^1 và R^2 có thể là hiđrogen, ankyl, aryl hoặc arankyl.

Thí dụ:





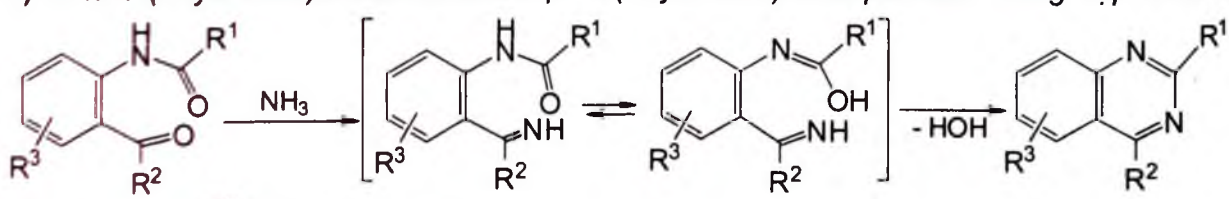
Tương tự phương pháp trên, đi từ anhiđrit phtalic, người ta tổng hợp phtalohiđrazit là một dẫn xuất của phtalazin:



5-Aminophtalohiđrazit (R = NH_2) là một chất phát huỳnh quang khi oxi hoá bởi kali ferixianua trong dung dịch kiềm.

6.4.2.3 Quinazolin

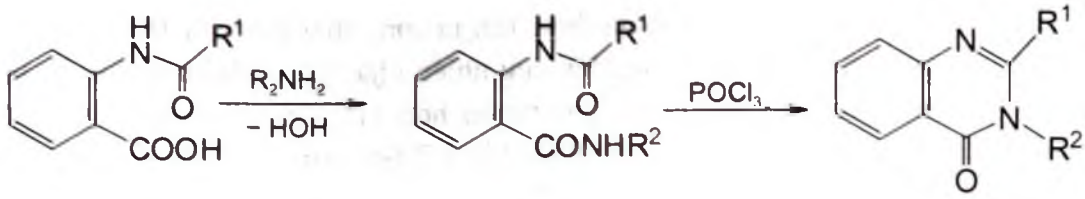
a) *Đi từ o-(axylamino)benzanđehit hoặc o-(axylamino)axetophenon. Tổng hợp Bischler*



R^1 = H, ankyl; R^2 = H, ankyl, aryl.

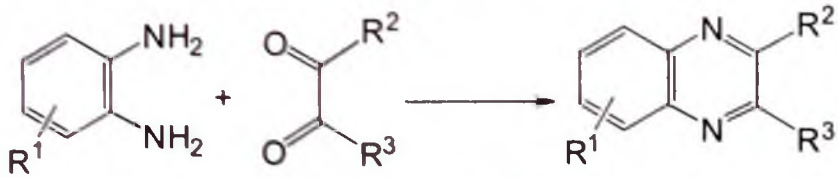
b) *Đi từ axit N-axylantranilic*

Trong phương pháp này, thoạt tiên axit *N*-axylantranilic tác dụng với amin bậc một tạo ra một điamit, sau đó xảy ra sự đóng vòng điamit tạo thành quinazolinon hoặc 4-hiđroxiquinazolin (nếu dùng amoniac thay cho amin bậc một):



6.4.2.4 Quinoxalin

a) *Đi từ o-phenylenđiamin và hợp chất α-đicacbonyl*

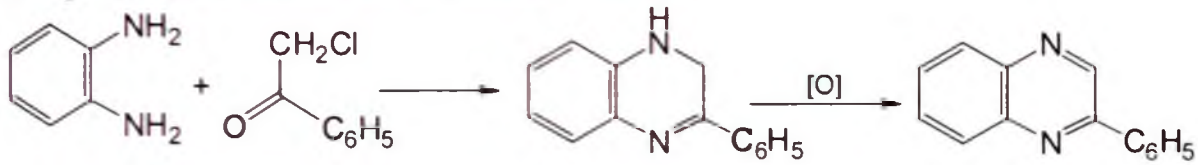


Hợp chất α-đicacbonyl có thể là glioxal ($R^2 = R^3 = H$), α-xeto anđehit ($R^2 = H$, R^3 = ankyl, hoặc đảo lại), α-đixeton (R^1, R^2 đều là ankyl).

Trong trường hợp $R^2 \neq R^3$ sản phẩm sinh ra có thể là 2 đồng phân vị trí. Phản ứng trên dễ xảy ra đến mức có thể dùng để nhận biết α-đixeton.

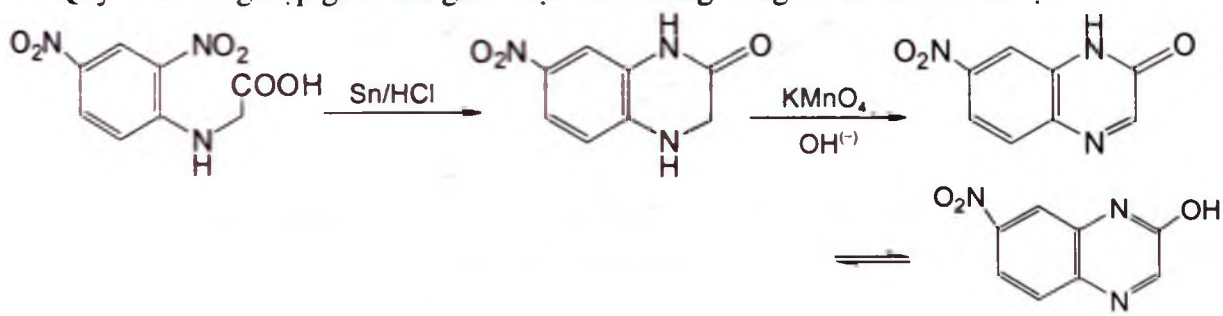
b) *Đi từ o-phenylenđiamin và α-halogenoxeton*

Phương pháp này tiện lợi trong việc tổng hợp quinoxalin có nhóm thế ở dị vòng. Thí dụ tổng hợp 2-phenylquinoxalin từ phenaxyl clorua:



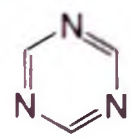
c) *Đi từ N-(o-nitrophenyl)glyxin tổng hợp 2-hiđroxiquinoxalin*

Quy trình tổng hợp gồm hai giai đoạn: khử đóng vòng và oxi hoá. Thí dụ:

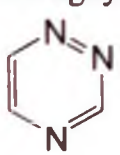


6.5 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP TRIAZIN

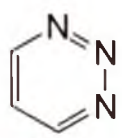
Triazin là những dị vòng thơm sáu cạnh chứa ba nguyên tử nitrogen mắt vòng. Có ba đồng phân triazin khác nhau về vị trí của các nguyên tử nitrogen đó:



1,3,5-Triazin
(*s*-Triazin hay là triazin đối xứng)



1,2,4-Triazin
(*as*-Triazin hay là triazin không đối xứng)



1,2,3-Triazin
(*vic*-triazin)

Trong số ba đồng phân, 1,3,5-triazin được tìm ra sớm nhất (từ năm 1895, tuy cấu tạo được xác định muộn hơn nhiều), được nghiên cứu nhiều nhất và có nhiều ứng dụng thực tế nhất. Hai đồng phân còn lại được tổng hợp muộn hơn (1,2,4-triazin, năm 1966; 1,2,3-triazin, năm 1981) và còn ít được nghiên cứu, nhất là 1,2,3-triazin.

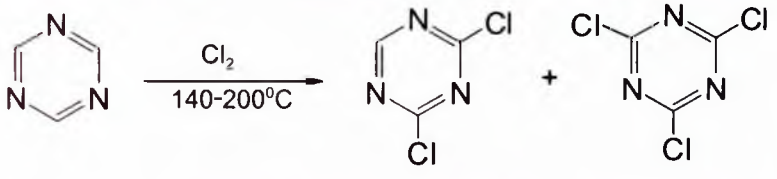
6.5.1 1,3,5-Triazin

Cấu trúc thơm của 1,3,5-triazin được hình thành nhờ ba electron π của cacbon và ba electron π của nitrogen, mức độ giải tỏa của các electron này khá lớn. Sự có mặt của ba cặp electron *n* ở ba nguyên tử nitrogen làm cho hệ liên hợp π, π của vòng yếu đi và dễ dàng xảy ra sự mở vòng khi có tác dụng của tác nhân nulceophin.

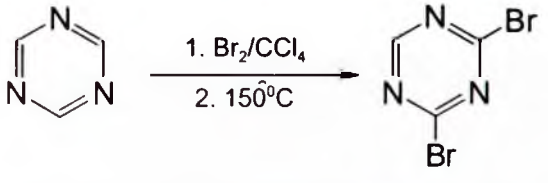
Khảo sát bằng tia X cho thấy các góc C–N–C trong vòng 1,3,5-triazin không phải là 120° như thường thấy mà chỉ là 113,2° còn góc N–C–N có giá trị 126,8°, độ dài của các liên kết C–N và C–H lần lượt là 1,319Å và 0,998Å (xem 2.2.2.1).

6.5.1.1 Phản ứng thế electrophin

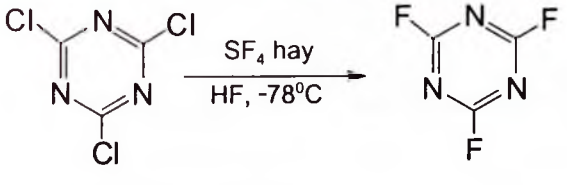
Theo quy luật chung, càng nhiều nguyên tử nitrogen-piriđin trong vòng, phản ứng thế electrophin càng khó. Thật vậy, 1,3,5-triazin không tham gia các phản ứng nitro hoá và sunfo hoá. Khi đun nóng tới 140 – 200°C trong ống hàn kín, clo trong CCl_4 tác dụng với 1,3,5-triazin sinh ra dẫn xuất đicloro- (hiệu suất 4%) và dẫn xuất tricloro- (hiệu suất 25%):



Brom trong CCl_4 tác dụng với 1,3,5-triazin cho perbromua ở trạng thái tinh thể bền vững. Đun nóng perbromua này tới 150°C sinh ra 2,4-đibromo-1,3,5-triazin:



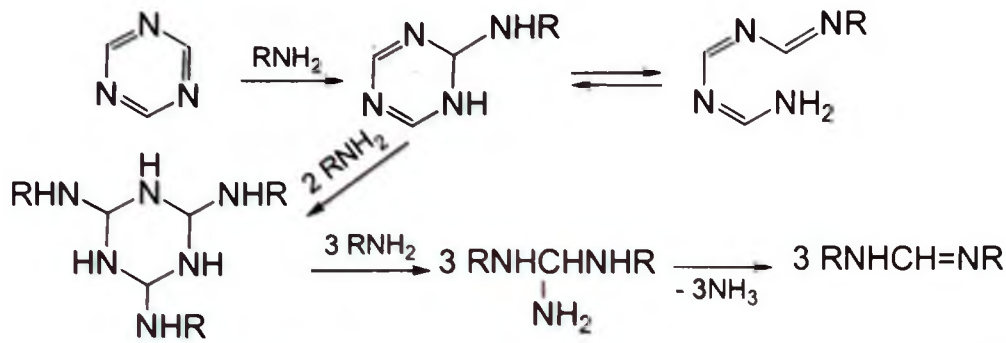
Không thể fluo hoá trực tiếp 1,3,5-triazin, song có thể chuyển hoá 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazin thành 2,4,6-trifluoro-1,3,5-triazin nhờ SF_4 hoặc HF:



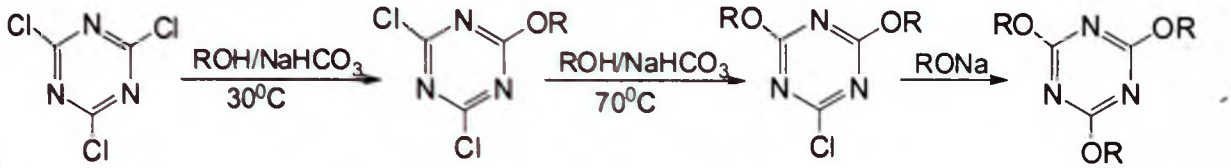
6.5.1.2 Phản ứng với tác nhân nucleophin

Mặc dù chưa thực hiện được phản ứng thế nucleophin trực tiếp như kiểu phản ứng *Chichibabin*, 1,3,5-triazin dễ tác dụng với các tác nhân nucleophin theo kiểu mở vòng. Dung dịch 1,3,5-triazin 10% trong nước ở 25°C chỉ sau 10 phút đã bị thủy phân hoàn toàn thành amoni format.

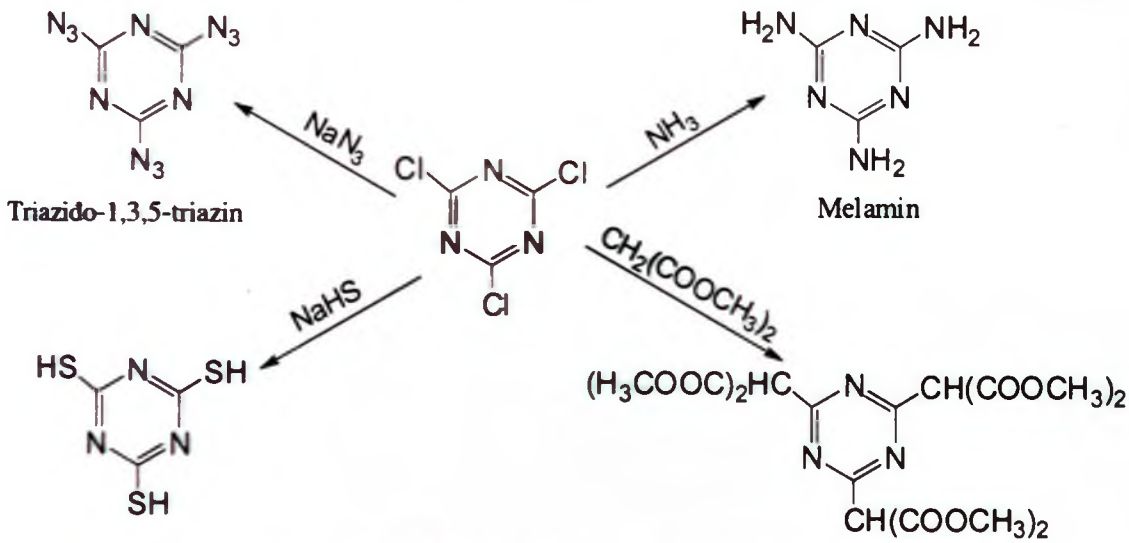
Các bazơ như amoniac, hiđroxylamin, hiđrazin,...(đặt là RNH_2) tác dụng với 1,3,5-triazin theo sơ đồ chung sau đây:



Dẫn xuất quan trọng nhất của 13,5-triazin là 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazin tham gia phản ứng thế nucleophin, thay thế từng bước nguyên tử clo. Thí dụ:

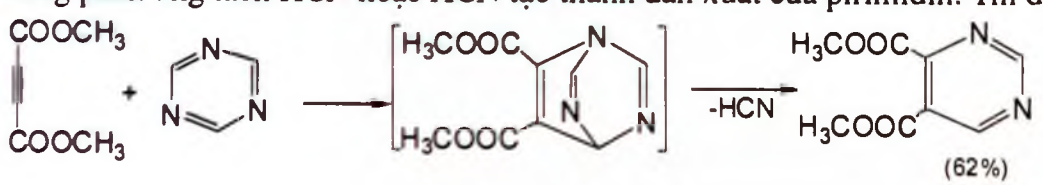


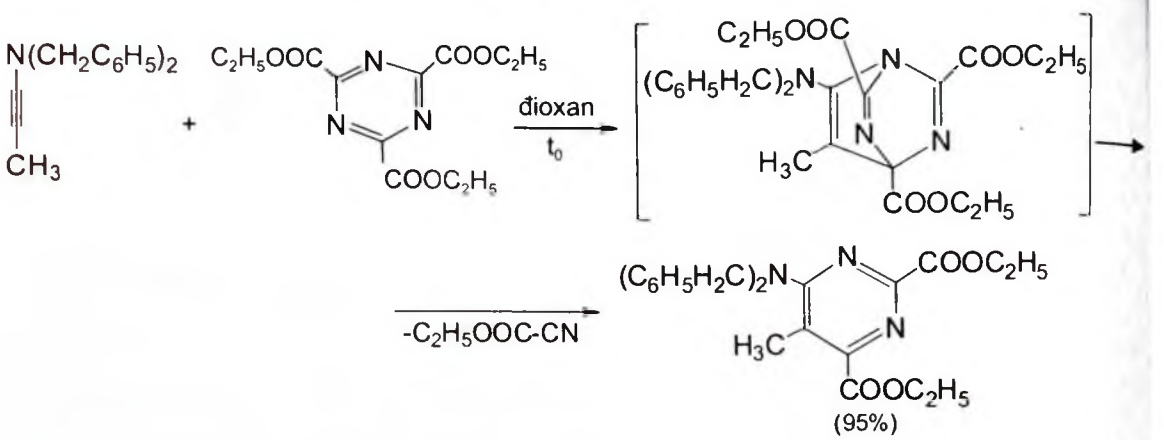
Phản ứng với điankylamin cũng xảy ra tương tự: ở nhiệt độ phòng sinh ra dẫn xuất mono(điankylamino), ở 50°C nguyên tử clo thứ hai bị thay thế, còn ở 100°C thu được 2,4,6-tris(điankylamino)-1,3,5-triazin. Các tác nhân nucleophin khác phản ứng với 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazin theo sơ đồ sau:



6.5.1.3 Phản ứng *Diels-Alder* với các dẫn xuất của axetilen

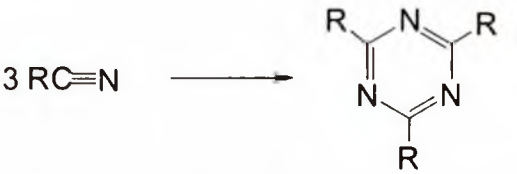
1,3,5-Triazin phản ứng với các dẫn xuất của axetilen theo kiểu cộng-đóng vòng được nối tiếp bằng phản ứng tách HCN hoặc XCN tạo thành dẫn xuất của pirimiđin. Thí dụ:





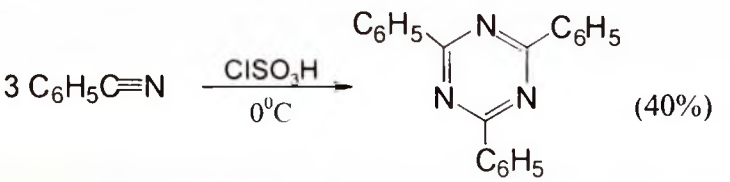
6.5.1.4 Tổng hợp 1,3,5-triazin

Có nhiều phương pháp tổng hợp 1,3,5-triazin. Phương pháp được áp dụng rộng rãi nhất là trime hoá nitrin:

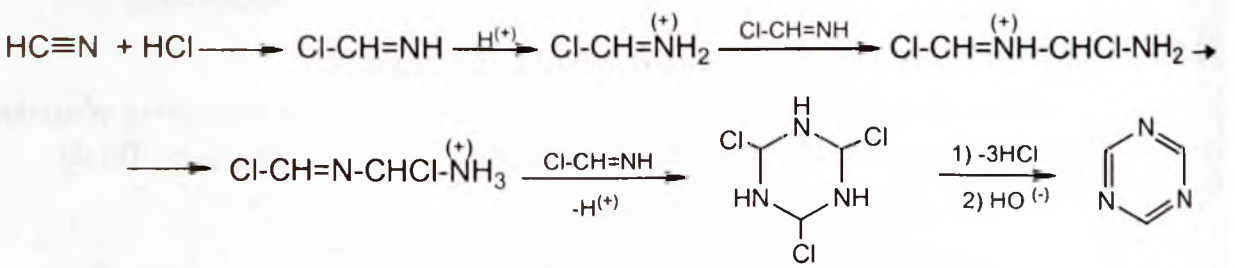


R có thể là hiđrogen, ankyl, aryl, amino, halogen,...

Điều kiện phản ứng và chất xúc tác phụ thuộc nhiều vào R. Các nitrin dãy thơm hoặc dãy béo trime hoá khi đun nóng dưới áp suất cao. Chất xúc tác thường là HCl khan, $ClSO_3H$, Na, $(C_6H_5)_3CNa$,... Thí dụ:

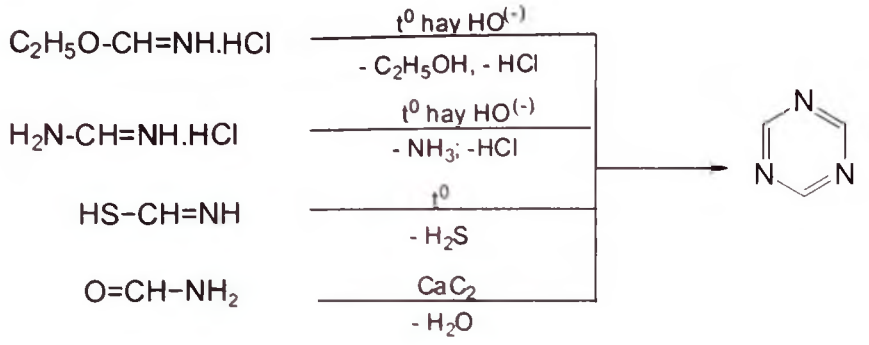


Bản thân 1,3,5-triazin (không nhóm thế) được tổng hợp bằng cách trime hoá HCN nhờ HCl xúc tác. Phản ứng diễn ra phức tạp, có đi qua chất trung gian gọi là sesquihiđroclorua của hiđrogen xianua 3HCN.3HCl. Cơ chế phản ứng như sau:



Hiệu suất chung của phản ứng là 60%.

Để tổng hợp 1,3,5-triazin, còn có thể đi từ formimino ete, formamidin, thioformamit, formamit, v.v....

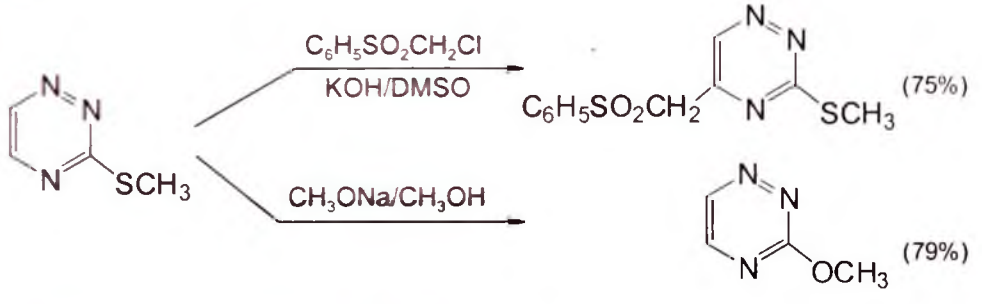


6.5.2 1,2,4-Triazin

Khác với 1,3,5-triazin, sự phân bố mật độ electron ở 1,2,4-triazin không đồng đều, còn chỉ số hoá trị tự do tại các nguyên tử cacbon cũng không đồng đều mà còn thấp hơn. Điều này được biểu diễn bằng các giản đồ phân tử đã dẫn ra ở mục 2.2.2.2.

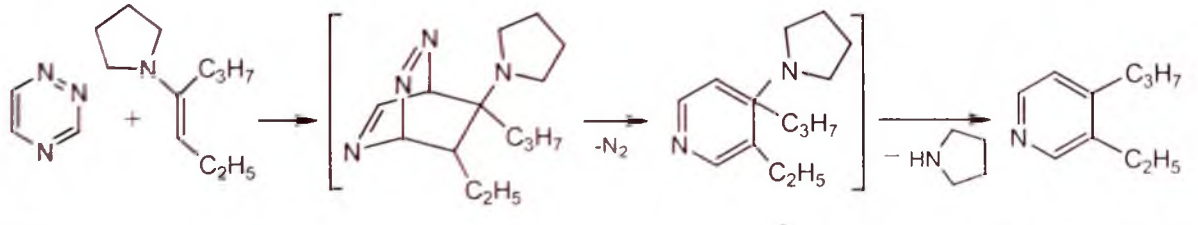
Do sự phân bố mật độ electron không đồng đều như trên, 1,2,4-triazin có momen lưỡng cực khá lớn là 3,24D (so với piriđin 2,20D và 1,3,5-triazin 0,0D).

Hoá học về 1,2,4-triazin chưa được phát triển, tuy nhiên người ta biết rằng 3-metylsunfanyl-1,2,4-triazin có thể tham gia một số phản ứng thế khác nhau với hiệu suất cao. Thí dụ:



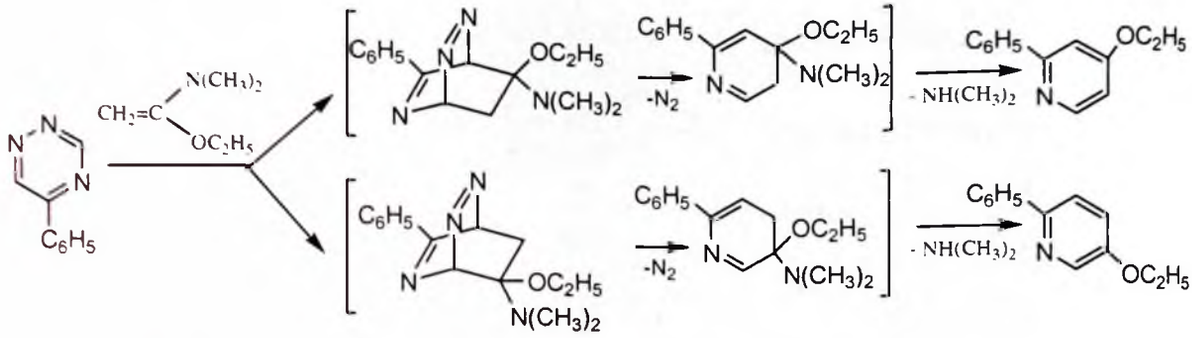
3,5-Đihiđroxi-1,2,4-triazin (ở dạng oxo) có thể tham gia phản ứng brom hoá mà không mở vòng. Dẫn xuất cloro của 1,2,4-triazin dễ tham gia phản ứng thế nguyên tử clo khi có tác dụng của natri ancolat; khi ấy dẫn xuất 5-cloro có khả năng phản ứng rất cao, sau đến dẫn xuất 6-cloro và cuối cùng là dẫn xuất 3-cloro.

Một trong những phản ứng lí thú của 1,2,4-triazin là cộng đóng vòng *Diels-Alder* với một số dẫn xuất của eten, tạo thành những dẫn xuất của piridin. Thí dụ:

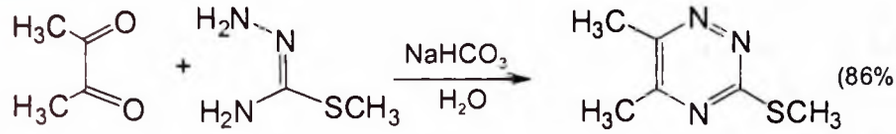


1,2,4-Triazin

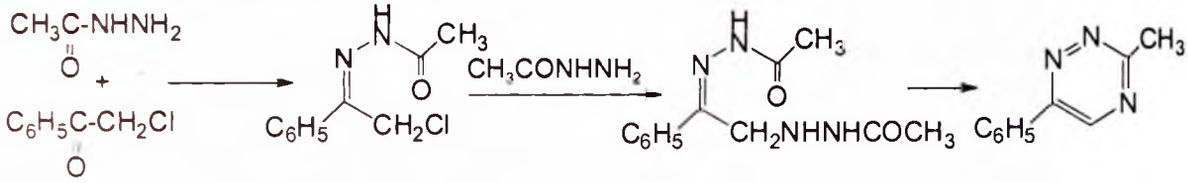
3-Etyl-4-propylpiridin (71%)



Để tổng hợp 1,2,4-triazin, phương pháp phổ biến là ngưng tụ amiđrazon với hợp chất 1,2-đicacbonyl. Thí dụ:



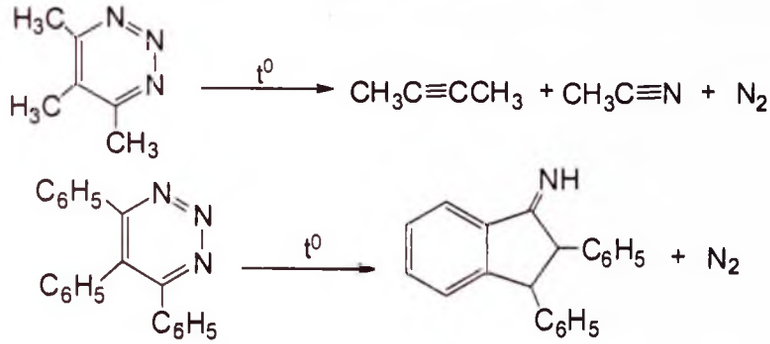
Cũng có thể thay hợp chất 1,2-đicacbonyl bằng α-halo xeton, đem cho tác dụng với hai đương lượng hiđrazit axit. Thí dụ:



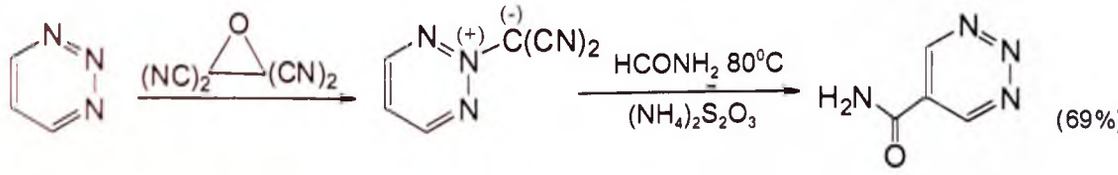
6.5.3 1,2,3-Triazin

1,2,3-Triazin còn ít được nghiên cứu. Trong số 3 đồng phân triazin không nhóm thế, 1,2,3-triazin có độ bền nhiệt kém nhất (bị phân hủy ở 200°C), còn 1,3,5-triazin bền nhất (chỉ bị phân hủy ở trên 600°C).

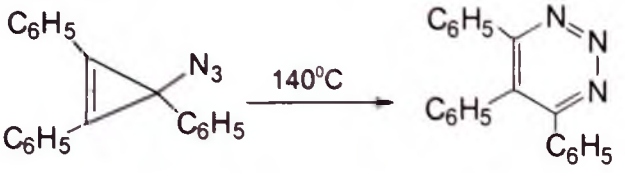
Phản ứng nhiệt phân các dẫn xuất của 1,2,3-triazin cho những sản phẩm khác nhau tùy thuộc bản chất của nhóm thế. Chẳng hạn, 4,5,6-trimetyl-1,2,3-triazin cho but-2-in và axetonitrin, trong khi đó 4,5,6-triphenyl-1,2,3-triazin lại cho imin của điphenylinđanon:



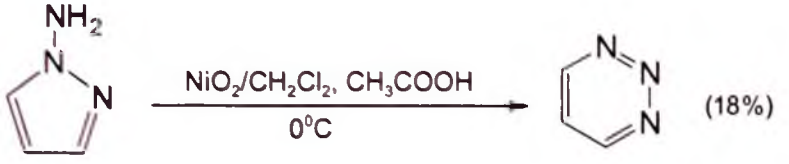
Bản thân 1,2,3-triazin có thể được chuyển hoá thành 1,2,3-triazin-5-cacboxamit, qua chất trung gian là một ylit nitrogen, theo sơ đồ các phản ứng sau:



Để tổng hợp các triaryl-1,2,3-triazin, phương pháp thường dùng là chuyển vị nhiệt các 2-aziđoxiclopropen. Thí dụ:



Mãi đến năm 1981 người ta mới tổng hợp được 1,2,3-triazin không có nhóm thế bằng cách oxi hoá 1-aminopirazole:



6.6 CÁC HỢP CHẤT CHỨA VÒNG ĐIAZIN/TRIAZIN CÓ TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

6.6.1 Các hợp chất chứa vòng điazin/triazin có trong thiên nhiên

6.6.1.1 Piriđazin

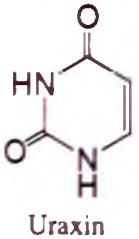
Rất ít hợp chất chứa vòng piriđazin hoặc cinolin được tìm thấy trong thiên nhiên. Từ *Streptomyces jamaicensis* người ta phân lập được một số chất kháng khuẩn chứa đơn vị cấu tạo là axit hexahiđropiriđazin-3-cacboxylic hoặc dẫn xuất của axit này.

6.6.1.2 Pirimiđin

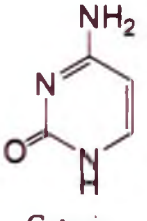
Khác hẳn piriđazin, vòng pirimiđin có trong thành phần cấu tạo của nhiều hợp chất thiên nhiên, mà ta có thể quy về những nhóm chủ yếu sau đây:

a) *Nhóm các bazơ pirimiđin có trong thành phần cấu tạo của axit nucleic và các chất có cấu tạo tương tự*

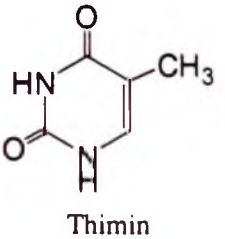
Uraxin và cytosin là các bazơ pirimiđin trong nucleosit của ARN, còn thimin và cytosin trong nucleosit của ADN:



Uraxin
(trong ARN)

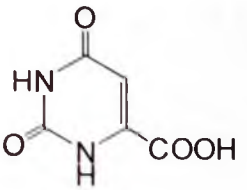


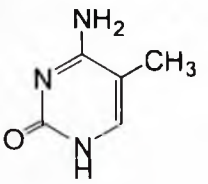
Cytosin
(trong ARN và ADN)

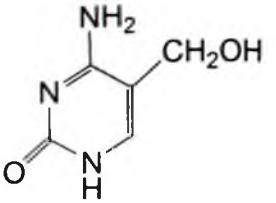


Thimin
(trong ADN)

Axit orotic hay axit 2,6-đioxo-1,2,3,6-tetrahiđropirimiđin-4-cacboxylic là nguồn tạo ra các bazơ pirimiđin nêu trên, rất cần thiết trong quá trình sinh tổng hợp axit nucleic. Trong sữa có một lượng nhỏ axit orotic.


Axit orotic

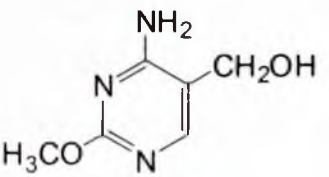

5-Metylcytosin

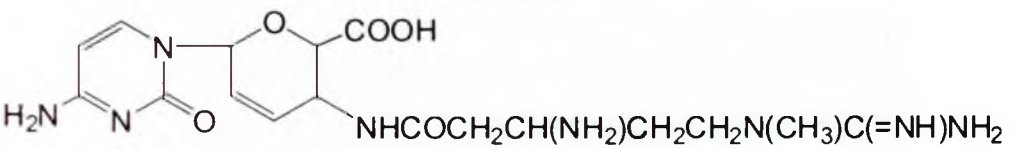

5-(Hiđroximetyl)cytosin

5-Metylcytosin được phân lập từ một số nguồn đeoxiribonucleotit vào năm 1950, còn 5-(hiđroximetyl)cytosin được tìm thấy vào năm 1952 trong sản phẩm chế biến *Escherichia coli*.

b) *Nhóm các chất kháng sinh*

Chất kháng sinh đơn giản nhất có chứa vòng pirimiđin là bacimethrin (hay 5-(hiđroximetyl)-2-metoxipirimiđin-4-amin) được phân lập vào năm 1961 từ *Bacillus megatherium*. Trước đó ít lâu, vào năm 1958 phân lập được chất kháng sinh blasticiđin S từ *Streptomyces griseochromigenes*, song mãi đến năm 1966 mới xác định được cấu tạo bằng tia X.


Bacimethrin

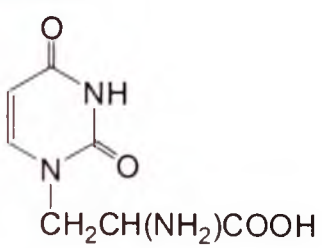

Blasticiđin S

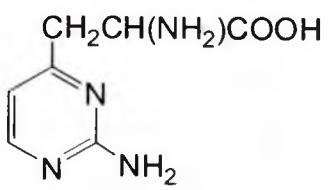
Nhiều chất kháng sinh khác cũng chứa vòng pirimiđin được phân lập từ các vi khuẩn, chẳng hạn amicetin, bamicetin, plicacetin, phleomicin,... song đáng chú ý nhất là các bleomicin A_2 và B_2, vì chúng có hoạt tính chống các khối u được dùng trong điều trị bệnh ung thư. Các bleomycin được phân lập từ *Streptomyces verticillus* vào năm 1956. Cấu trúc phân tử của các bleomycin khá phức tạp, ngoài vòng pirimiđin còn có các vòng imiđazole, triazole cùng các gốc monosaccarit là L-gulozơ và D-mannozơ.

c) *Nhóm các α-amino axit phi protein*

Năm 1959, từ hạt cây *Acacia willardiana* người ta phân lập được một L-α-amino axit phi protein, dẫn xuất của uraxin, tên là willarđin hay là 1-(β-amino-β-cacboxietyl)uraxin.

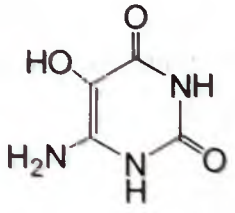
Đến năm 1961, người ta phân lập được một α-amino axit phi protein khác từ hạt của *Lathyrus tingitanus* và đặt tên là lathyrin hay tingitamin. Đây là một dẫn xuất của 2-aminopirimiđin:


Willardin

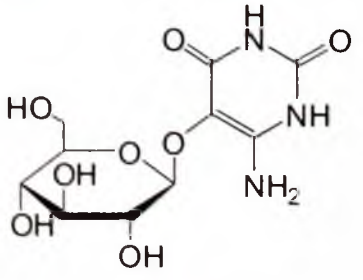

Lathyrin (tingitamin)

d) *Nhóm các ankaloit có tính độc tính cao*

Convicin là một ankaloit có ở hoa của loài *Faba vulgari* và *Vicia faba* mọc ở các nước vùng Địa Trung Hải. Convicin là 5-β-D-glucopiranozit của isouramil:

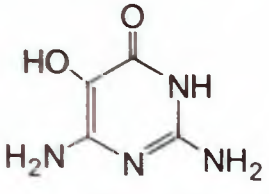


Isouramil
(6-Amino-5-hiđroxipirimiđin-2,4(1*H*,3*H*)-đion)

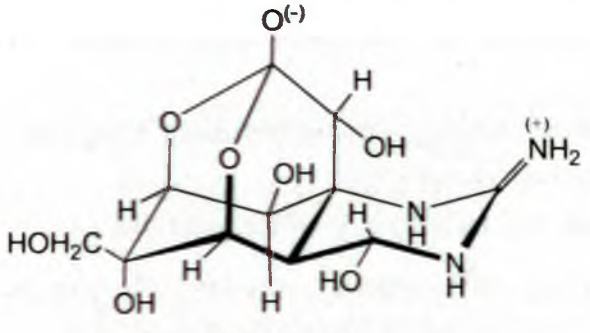


Convicin

Vicin là một ankaloit khác, lần đầu tiên được phân lập từ hạt của *Vicia sativa*. Đó là 5-β-D-glucopiranozit của đivicin hay là 2,6-điamino-5-hiđroxipirimiđin-4(3*H*)-on:



Có một ankaloit động vật với độc tính cực mạnh là tetrođotoxin hay tarichatoxin. Người ta tìm thấy tetrođotoxin trong gan, ruột, da... của các loài cá độc *Sphoerides rubripes* và *S. phyreus* (ở nước ta là cá nóc). Cấu tạo của chất này được xác định vào năm 1964, còn việc tổng hợp toàn phần (±)-tetrođotoxin được hoàn thành vào năm 1972.



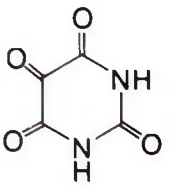
Tetrođotoxin

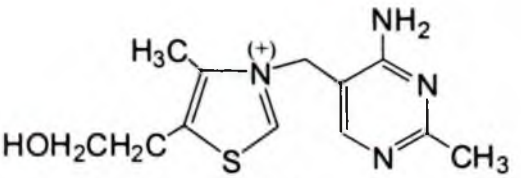
Tetrođotoxin là chất độc thần kinh rất mạnh, nên bị ngộ độc nặng do ăn cá nóc thường dẫn tới tử vong. Tuy vậy, tetrođotoxin có một số dược tính tốt như giảm đau, chống co thắt đường hô hấp, chữa trị một số bệnh tim mạch, và đặc biệt được dùng để pha chế thuốc cai nghiện ma tuý.

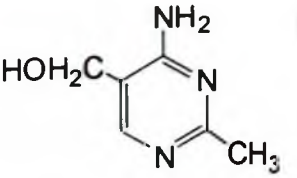
e) *Các hợp chất khác có trong thiên nhiên*

Aloxan có trong chất nhầy liên quan đến bệnh kiết lị, có tác dụng gây đái tháo đường.

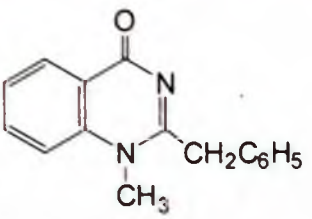
Thiamin (vitamin B_1) có trong cám, rau, sữa, trứng,... bị thủy phân nhờ axit hoặc enzim thiaminase của *Bacillus aneurinolyticus* sinh ra toxopirimiđin (hay piramin):

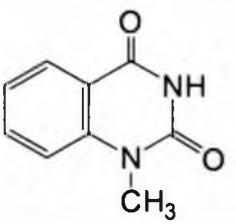

Aloxan

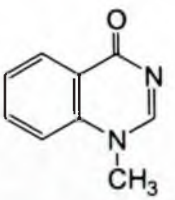

Thiamin

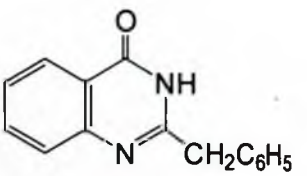

Toxopirimiđin

Các ankaloit thuộc dãy quinazolin (benzopirimiđin) gồm có arborin, glicosmicin, glicorin, glicosminin (đều phân lập được *từ Glycosmis arborea*).


Arborin


Glicosmicin


Glicorin


Glicosminin

6.6.1.3 Pirazin

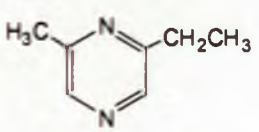
Các dẫn xuất của pirazin trong thiên nhiên khá đa dạng, tuy không phong phú như các dẫn xuất của pirimiđin.

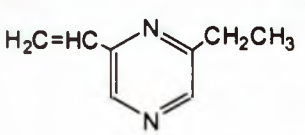
a) *Các ankyl- và ankoxipirazin thiên nhiên*

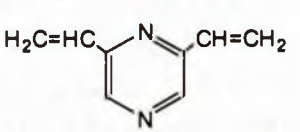
Nhiều ankylpirazin không phải là hợp chất thiên nhiên song có mặt trong thực phẩm rang, nướng, rán,... Những hợp chất này có mùi thơm, do đó giữ vai trò quan trọng trong việc tạo hương vị thơm ngon cho thực phẩm. Chúng sinh ra từ các phản ứng giữa amino axit thiên nhiên và cacbohiđrat hoặc nhờ phản ứng phân tích bởi nhiệt. Chẳng hạn, khi rang cafe sinh ra pirazin không nhóm thế, các dẫn xuất 2,3-; 2,5-; 2,6-đimetyl-; các dẫn xuất 2,3,5-trimetyl-; 2,3,5,6-tetrametyl-, các dẫn xuất 2-etyl-6-metyl-, 2-metyl-6-vinyl- và 2,6-đivinylpirazin, ...

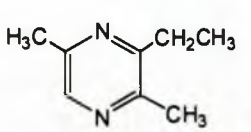
Có một số pheromon là những poliankylpirazin. Chẳng hạn, 2-etyl-3,6-đimetylpirazin là pheromon của một loài kiến ở Nam Mỹ.

Sau đây là công thức cấu tạo của một số ankylpirazin:


2-Etyl-6-metylpirazin


2-Etyl-6-vinylpirazin

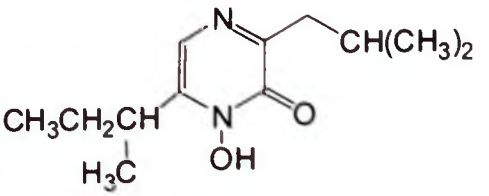

2,6-Đivinylpirazin


2-Etyl-3,6-đimetylpirazin

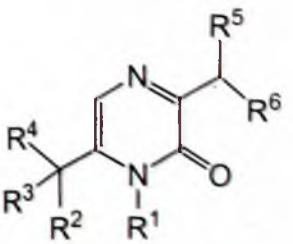
Các ankoxiankylpirazin cũng có mặt trong một số loài cây như đậu Hà Lan, hồ tiêu,... Đó là các 3-ankyl-2-metoxipirazin, trong đó ankyl là isopropyl, *sec*-butyl, isobutyl, ... chúng cũng là những chất có mùi thơm có mặt trong thực phẩm.

b) *Các dẫn xuất kháng sinh của axit aspergilic và echinomicin*

Axit aspergilic là một dẫn xuất của pirazinon có tính kháng sinh, do *Aspergillus flavus* tiết ra:

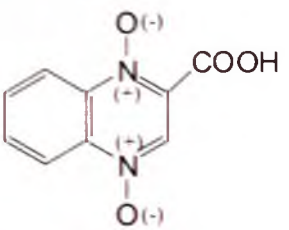


Một số dẫn xuất khác của pirazinon cũng có hoạt tính kháng sinh. Thí dụ:



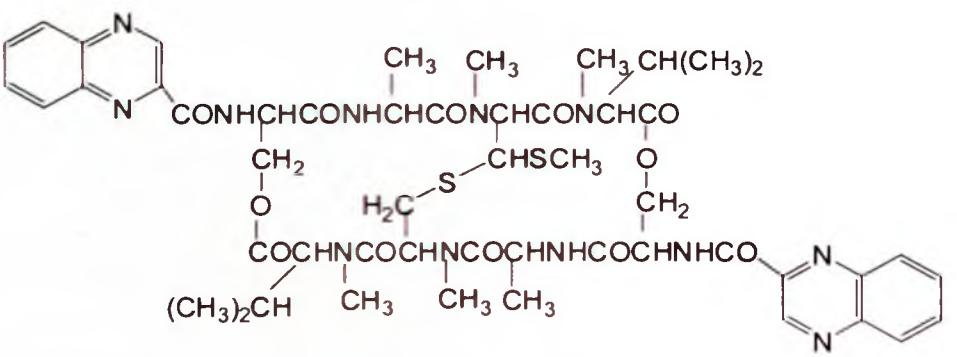
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
OH	CH_3	CH_2CH_3	H	CH_3	CH_2CH_3
OH	OH	CH_3	CH_3	H	$CH(CH_3)_2$
H	OH	CH_3	CH_2CH_3	CH_3	CH_2CH_3
H	H	H	$CH(CH_3)_2$	H	$CH(CH_3)_2$

Các hợp chất thiên nhiên chứa vòng quinoxalin (benzopirazin) hiếm gặp hơn các hợp chất chứa vòng pirazin. Tuy vậy, người ta đã phân lập được 1,4-đioxit của axit quinoxalin-2-cacboxylic từ sự nuôi cấy *Streptomyces ambrofaciens*; chất này có hoạt tính diệt khuẩn *in vivo* cao hơn *in vitro*:



1,4-Đioxit của axit quinoxalin-2-cacboxylic

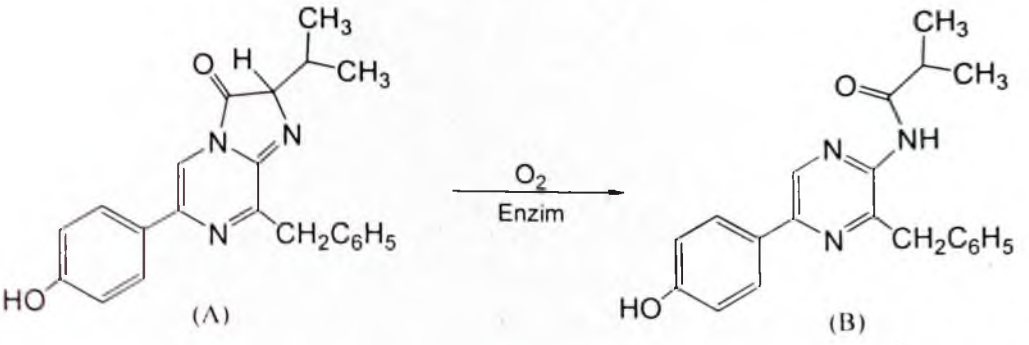
Echinomicin cũng là một chất kháng sinh chứa vòng quinoxalin, song có cấu trúc khá phức tạp:



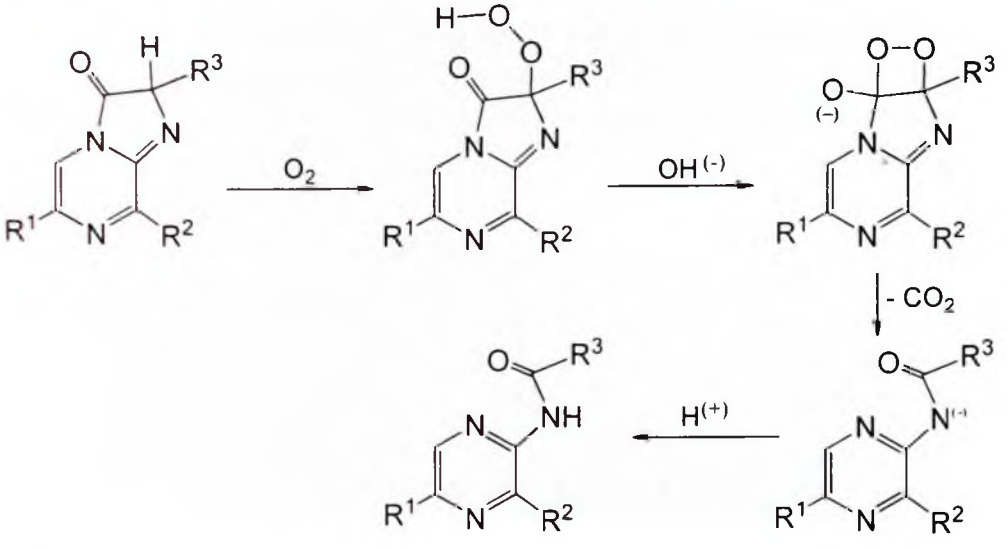
Echinomicin có hoạt tính kháng virut, kháng khuẩn và diệt các khối u.

c) *Các hợp chất huỳnh quang hoá sinh*

Một số sinh vật thuộc các loài *Obdia*, *Mnemiopsis*, *Renilla*, *Pelagia*, *Campanularia*, *Ptilosarcus*, ... có khả năng phát huỳnh quang sinh học. Đó là do sự oxi hoá một số dẫn xuất của pirazin nhờ enzim. Thí dụ trong quá trình phản ứng sinh hoá sau đây xuất hiện huỳnh quang:



Lí thú là khi xử lí các dẫn xuất của (A) với oxigen/bazơ ở các pH khác nhau thấy xuất hiện huỳnh quang hoá học với độ dài sóng từ 414nm đến 523nm và đó cũng là độ dài sóng của quá trình phát huỳnh quang sinh học. Nói chung, đối với nhiều phản ứng huỳnh quang hoá học/sinh học, sự phân tích peroxit theo sơ đồ dưới đây là cơ sở để phát ra huỳnh quang:



6.6.1.4 Triazin

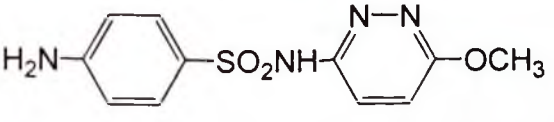
Chưa thấy công trình nào công bố về sự có mặt trong thiên nhiên các hợp chất chứa vòng 1,2,3-triazin hoặc 1,2,4-triazin.

Các hợp chất chứa vòng 1,3,5-triazin tuy có phát hiện thấy trong thiên nhiên, song rất hiếm hoi. Chẳng hạn, người ta phân lập được axit xianuric (hay trihiđroxi-1,3,5-triazin) từ đất bùn (soil humus) và melamin (hay triamino-1,3,5-triazin) từ thiên thạch.

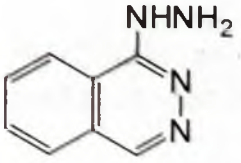
6.6.2 Các hợp chất chứa vòng điazin/triazin có ứng dụng trong thực tiễn

6.6.2.1 Piriđazin

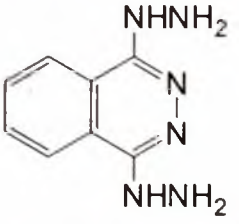
Trong số 3 điazin thì piriđazin có ứng dụng thực tiễn hạn chế nhất. Tuy vậy, một số dẫn xuất của piridazin được dùng làm dược phẩm, số khác có ứng dụng trong nông nghiệp. Từ lâu, y học đã biết đến các chất sunfamit; trong dãy piridazin có sunfapiriđazin:



Một số hidrazinophtalazin, đặc biệt là 1-hiđrazinophtalazin (hay hiđralazin, apressin) và 1,4-đihiđrazinophtalazin (đihiđralazin; hay nepressol) là những thuốc giảm huyết áp và chống tăng huyết áp rất tốt:



1-Hiđrazinophtalazin



1,4-Đihiđrazinophtalazin

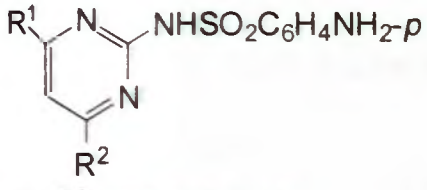
Trong lĩnh vực nông nghiệp, một số dẫn xuất của piriđazin kích thích sự tăng trưởng cây trồng, và hiđrazit maleic hay 6-hiđroxipiriđazin-3(2*H*)-on được dùng rộng rãi làm chất điều hoà sinh trưởng thực vật và ức chế sự đâm chồi của cây thuốc lá. Ngoài ra, nhiều halopiriđazin được dùng làm chất trừ cỏ và trừ nấm.

6.6.2.2 Pirimiđin

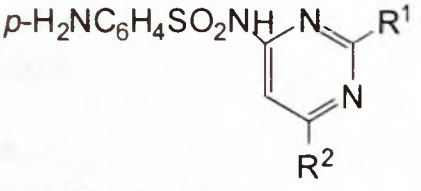
Khác với piriđazin, pirimiđin có ứng dụng thực tiễn rất rộng rãi, đặc biệt là trong lĩnh vực dược học và ngoài ra là lĩnh vực thú y và nông nghiệp.

a) *Lĩnh vực dược học*

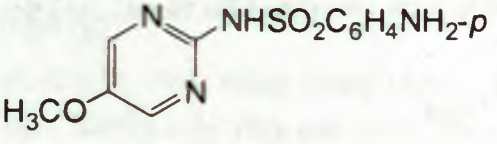
• *Các sunfamit* chứa vòng pirimiđin gồm một dãy chất với các tên sunfađiazin, sunfamerazin, sunfađimiđin, sunfametoxiđiazin, sunfasomiđin, sunfađimetoxin và sunfametomiđin:



$R^1 = R^2 = H$; Sunfađiazin
$R^1 = H$; $R^2 = CH_3$; Sunfamerazin
$R^1 = R^2 = CH_3$; Sunfađimiđin

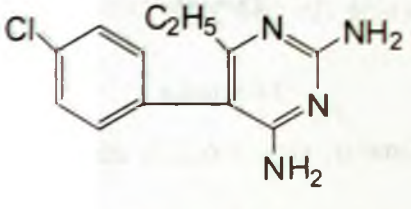


$R^1 = R^2 = CH_3$; Sunfasomiđin
$R^1 = R^2 = OCH_3$; Sunfađimetoxin
$R^1 = H$; $R^2 = OCH_3$; Sunfametomiđin

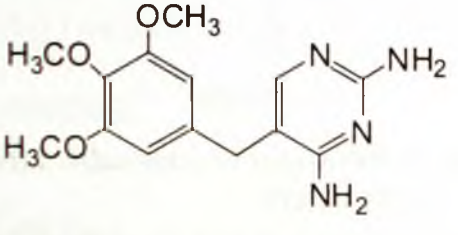


Sunfametoxiđiazin

• *Các thuốc kháng khuẩn* chứa vòng pirimiđin thường là các dẫn xuất 5-aryl- hoặc 5-arylmetyl- của pirimiđin-2,4-điamin. Thí dụ: pirimetamin có tác dụng chống các khuẩn *Plasmodium falciparum* và *P. vivax*, trimetoprim diệt cả khuẩn gram(+) và khuẩn gram(-).



Pirimetamin



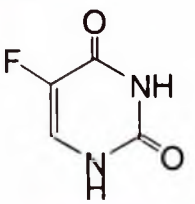
Trimetoprim

• *Các thuốc trị các khối u*

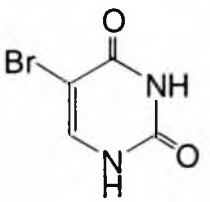
Ta đã biết uraxin là một trong bốn bazơ dị vòng có trong thành phần phân tử ARN. Nhiều dẫn xuất của uraxin được dùng làm thuốc trị bệnh, đặc biệt các halouraxin là những thuốc chống các khối u.

5-Fluorouraxin có khả năng diệt các khối u ở dạ dày, gan, tụy, bàng quang, ..., được dùng phối hợp với chiếu xạ trong điều trị bệnh ung thư.

5-Bromouraxin là một tác nhân hoá học gây đột biến mạnh và được dùng trong lĩnh vực đột biến tế bào.

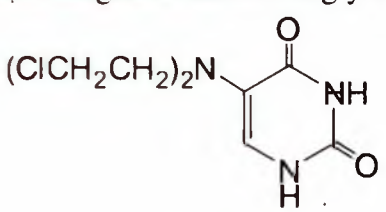


5-Fluorouraxin

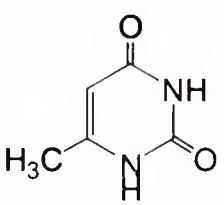


5-Bromouraxin

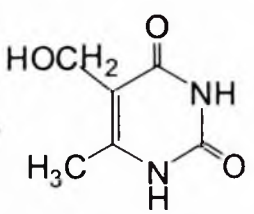
Đáng chú ý là nhờ có hoạt tính khác nhau, một số dẫn xuất khác của uraxin cũng được dùng làm thuốc trong y học:



Uramustin



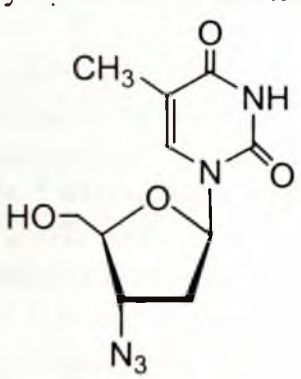
Metaxin



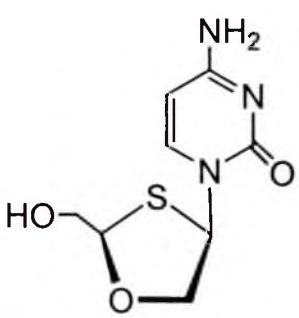
Pentoxin

• *Thuốc điều trị HIV-AIDS*

Trong số những thuốc điều trị HIV-AIDS hiện nay thì zidovudin (hay AZT) và lamivudin (hay 3-TC) là hai thuốc được dùng phổ biến. Chúng đều là những dẫn xuất của pirimidin hay cụ thể hơn là dẫn xuất của thimidin và của cytidin:



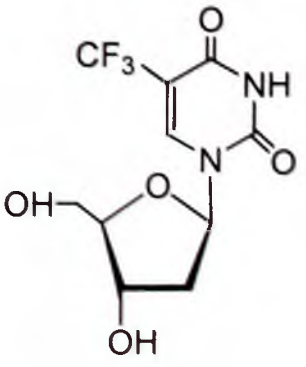
Zidovudin



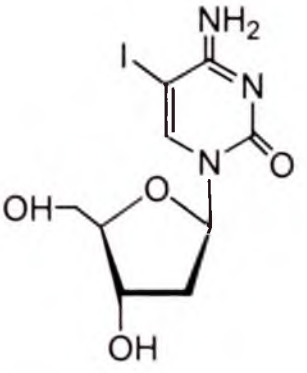
Lamivudin

Ngoài zidovudin và lamivudin, crivixan (hay indinavir, xem 6.6.2.3) cũng được dùng để điều trị HIV-AIDS.

Một số hợp chất khác, có cấu tạo tương tự và cũng được dùng làm thuốc kháng virut là trifluridin và iodođeoxicytidin:



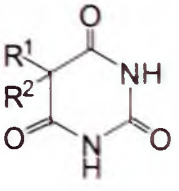
Trifluridin



Iodođeoxicytidin

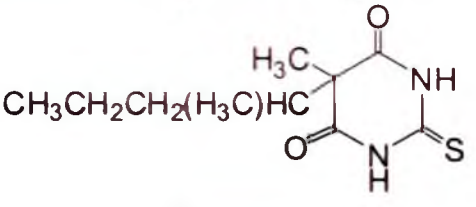
• *Thuốc an thần barbiturat*

Một số dẫn xuất của axit barbituric (cũng chính là dẫn xuất của pirimiđin) có tác dụng an thần và được dùng làm dược phẩm. Đó là veronal (hay axit 5,5-đietylbarbituric), luminal (hay axit 5-etyl-5-phenylbarbituric), amital (hay axit 5-etyl-5-isopentylbarbituric), ….



$R^1 = R^2 = CH_3CH_2$	Veronal
$R^1 = CH_2CH_3$; $R^2 = C_6H_5$	Luminal
$R^1 = CH_2CH_3$; $R^2 = CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	Amital

Dẫn xuất của axit thiobarbituric cũng có tác dụng an thần. Thí dụ:

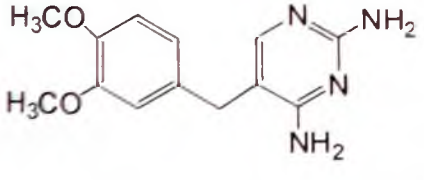


Thiopental

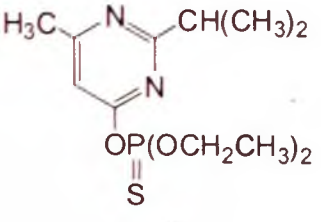
b) *Lĩnh vực thú y và nông nghiệp*

Nhiều dẫn xuất của pirimiđin được dùng trong chăn nuôi và trồng trọt. Chẳng hạn điaveriđin được dùng để diệt khuẩn cầu cho gia cầm, nhất là khi dùng phối hợp với sunfaquinoxalin. Đimpilat là một thuốc trừ sâu mạnh, được dùng để diệt ruồi nhặng cho cừu. Enheptin-P (hay 5-nitropirimiđin-2-amin) được dùng để phòng và chữa một số bệnh cho gà tây.

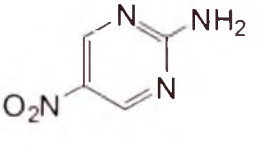
Trong lĩnh vực trồng trọt, bromaxin và isoxin (đồng đẳng của bromaxin) là những chất trừ cỏ có khả năng diệt các loài cây lá rộng không mong muốn.



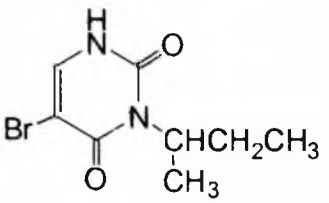
Điaveriđin



Đimpilat



Enheptin-P



Bromaxin

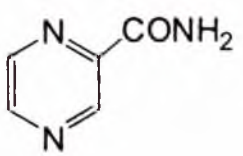
Isoxin

6.6.2.3 Pirazin

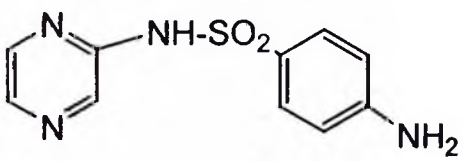
Nhiều hợp chất thiên nhiên – dẫn xuất của pirazin (xem 6.6.1.3) có ứng dụng thực tiễn, như tạo mùi hấp dẫn cho thực phẩm, làm chất kháng sinh, chất phát huỳnh quang, v.v....

Các hợp chất tổng hợp chứa vòng pirazin hoặc piperazin (hexahidropirazin) cũng có nhiều ứng dụng thực tiễn, đặc biệt là dùng làm dược phẩm. Sau đây là một số thí dụ:

Trước khi tìm ra streptomicin, người ta dùng pirazincacboxamit để chữa bệnh lao, sunfapirazin thuộc họ sunfamit được dùng để diệt vi trùng:

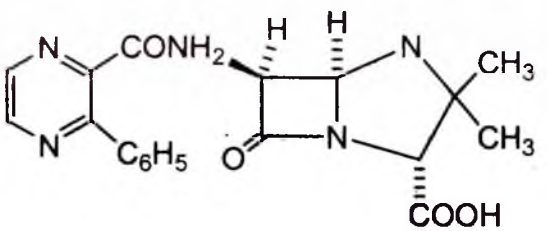


Pirazincacboxamit

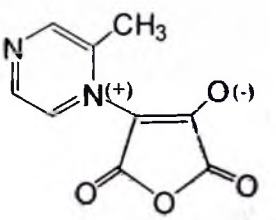


Sunfapirazin

Hai chất tương đồng pirazin của penicilin và betain cũng là những chất diệt vi khuẩn:

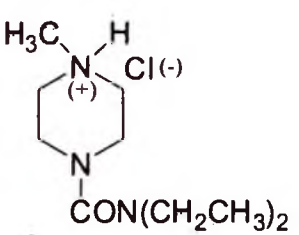


Pirazin-penicilin

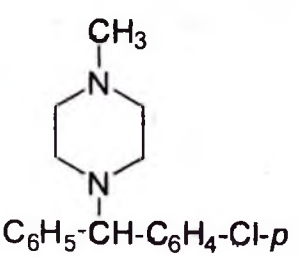


Pirazini betain

Đitrazin (thuốc chống giun sán) và cloroxiclizin (thuốc kháng histamin) là những dẫn xuất của piperazin:

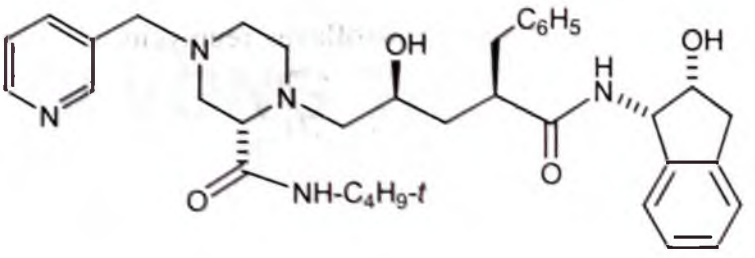


Đitrazin



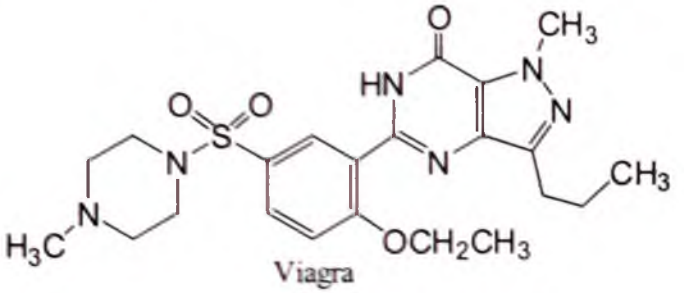
Cloroxiclizin

Có hai dược phẩm "nổi tiếng" là indinavir và viagra cũng chứa vòng piperazin. Indinavir hay crivixan là một trong ba thứ thuốc (cùng với ziđovuđin và lamivuđin) được dùng phổ biến để điều trị HIV-AIDS hiện nay:



Indinavir

Còn viagra là thuốc tăng cường khả năng sinh lí cho nam giới. Trong phân tử viagra, ngoài vòng piperazin còn có vòng benzen và vòng pirimiđin ngưng tụ với vòng pirazole:

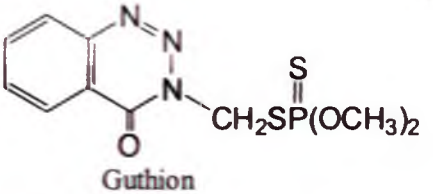


Viagra

6.6.2.4 Triazin

a) *1,2,3-Triazin*

Rất ít hợp chất chứa vòng 1,2,3-triazin được ứng dụng trong thực tiễn, trừ chất guthion được dùng trong bảo vệ cây trồng:



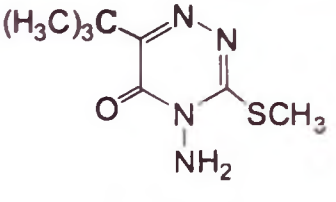
Guthion

Ngoài ra, đã xuất hiện thông báo về khả năng dùng 1-*tert*-butyl-3-etyl-2-metylhexahiđro-1,2,3-triazin để ức chế sự ăn mòn của thép.

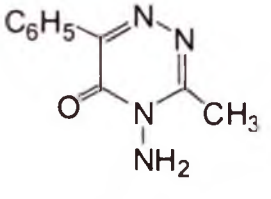
b) *1,2,4-Triazin*

Có nhiều hợp chất chứa vòng 1,2,4-triazin được dùng trong thực tiễn; sau đây là các chất tiêu biểu:

• *Các chất trừ cỏ*: Metribuzin hay 4-amino-6-*tert*-butyl-3-metylsunfanyl-1,2,4-triazin-5-on; goltix hay 4-amino-3-metyl-6-phenyl-2,2,4-triazin-5-on:

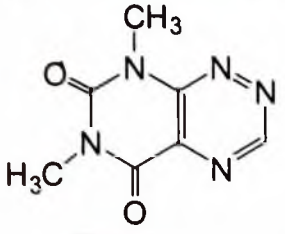


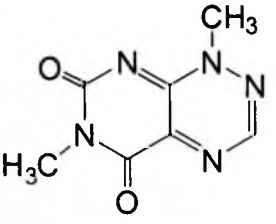
Metribuzin

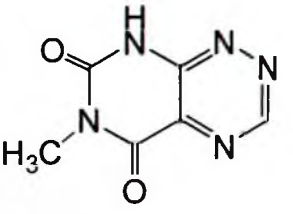


Goltix

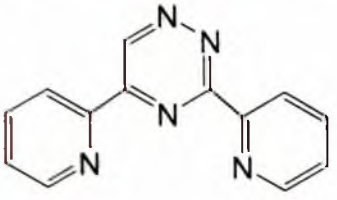
• *Các thuốc kháng sinh*: planomycin, toxoflavin, reumycin, ...

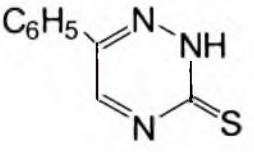

Planomycin


Toxoflavin


Reumycin

• *Các thuốc thử để phân tích ion kim loại:*

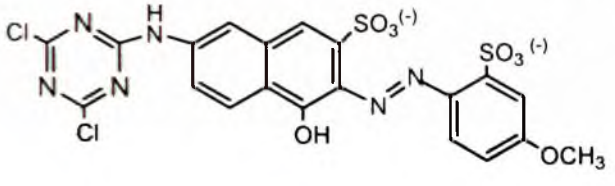

(Phân tích Fe, Co, Ni, Zn)

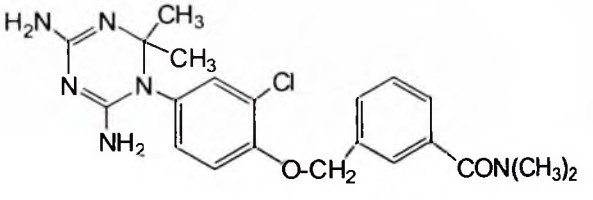

(Phân tích Tl, Pd)

(Phân tích Os)

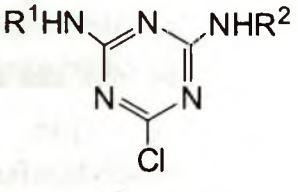
c) *1,3,5-Triazin*

Các hợp chất chứa vòng 1,3,5-triazin được dùng rộng rãi trong các lĩnh vực polime (thí dụ poli[melamin-formanđehit] là chất dẻo dùng để phủ mặt bàn bếp và chế tạo bát đĩa "không vỡ"), phẩm nhuộm (các phẩm 1,3,5-triazin, chẳng hạn scarlet MXG), dược phẩm (thí dụ thuốc chống ung thư antifol), phân tích ion kim loại (chẳng hạn, thuốc thử 2,4,6-tripiriđyl-1,3,5-triazin dùng để phân tích Fe^{3+} có trong rượu vang) và phục vụ nông nghiệp.


Scarlet MGX


Antifol

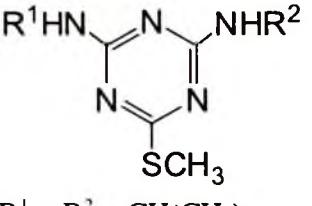
Riêng trong lĩnh vực phục vụ nông nghiệp, có nhiều chục dẫn xuất của 1,3,5-triazin được dùng làm thuốc trừ cỏ quen thuộc từ lâu, chẳng hạn như các chất sau đây:



Simazin, $R^1 = R^2 = CH_2CH_3$

Atrazin, $R^1 = CH_2CH_3$, $R^2 = CH(CH_3)_2$

Propazin, $R^1 = R^2 = CH(CH_3)_2$



Promerin, $R^1 = R^2 = CH(CH_3)_2$

Đesmetrin, $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH(CH_3)_2$

Methoprotrin, $R^1 = CH(CH_3)_2$, $R^2 = [CH_2]_3OCH_3$

Gần đây (năm 2008), một vài công ti sữa ở Trung Quốc lạm dụng pha trộn melamin (tên hệ thống là triamino-1,3,5-triazin, xem công thức ở 6.5.1.2) vào sữa nhằm nâng cao hàm lượng đạm, song đã gây độc hại cho người tiêu dùng (chẳng hạn, gây nên bệnh sỏi thận, dẫn đến tử vong trẻ sơ sinh) nên đã bị chính quyền nước này trừng phạt nghiêm khắc.

7 DỊ VÒNG THƠM NĂM CẠNH CHỨA MỘT DỊ TỬ

7.1 PHẢN ỨNG CỦA CÁC DỊ VÒNG PIROLE, FURAN VÀ THIOPHEN

7.1.1 Phản ứng với bazơ và với axit. Tính chất axit-bazơ *327*
7.1.1.1 Pirole 327
7.1.1.2 Furan 329
7.1.1.3 Thiophen 329
7.1.2 Phản ứng thế electrophin *330*
7.1.2.1 Cơ chế phản ứng 330
7.1.2.2 Khả năng phản ứng 331
7.1.2.3 Sự định hướng bởi nhóm thế 332
7.1.2.4 Phản ứng nitro hoá 335
7.1.2.5 Phản ứng sunfo hoá 337
7.1.2.6 Phản ứng halogen hoá 338
7.1.2.7 Phản ứng axyl hoá 340
7.1.2.8 Phản ứng ankyl hoá 342
7.1.2.9 Phản ứng ngưng tụ với anđehit và xeton 343
7.1.2.10 Phản ứng ngưng tụ với ion imini 346
7.1.2.11 Phản ứng với muối điazoni 347
7.1.3 Các phản ứng khác ở dị vòng *348*
7.1.3.1 Phản ứng với tác nhân nucleophin 348
7.1.3.2 Phản ứng với gốc tự do và cacben 349
7.1.3.3 Phản ứng tạo thành và chuyển hoá hợp chất cơ kim. Phản ứng được xúc tác bởi paladi 353
7.1.3.4 Phản ứng mở vòng 355
7.1.3.5 Phản ứng perixiclic 357
7.1.3.6 Phản ứng oxi hoá 360
7.1.3.7 Phản ứng oxi khử 360

7.2 PHẢN ỨNG CỦA CÁC DẪN XUẤT

7.2.1 Dẫn xuất hiđroxi *365*
7.2.1.1 Hiđroxipirole 365
7.2.1.2 Hiđroxifuran 366
7.2.1.3 Hiđroxithiophen 367
7.2.2 Dẫn xuất amino *369*
7.2.2.1 Aminopirole 369
7.2.2.2 Aminofuran 369
7.2.2.3 Aminothiophen 370
7.2.3 Anđehit và xeton *371*
7.2.3.1 Pirolecacbanđehit và axetylpirole 371
7.2.3.2 Furancacbanđehit và axetylfuran 371
7.2.3.3 Thiophencacbanđehit và axetylthiophen 373
7.2.4 Axit cacboxylic *374*
7.2.4.1 Tính axit 374
7.2.4.2 Phản ứng đecacboxyl hoá 375

7.3 TỔNG HỢP DỊ VÒNG THƠM NĂM CẠNH

7.3.1 Các phương pháp tổng hợp chung *376*
7.3.1.1 Đi từ hợp chất 1,4-đicacbonyl. Tổng hợp *Paal-Knorr* 376

7.3.1.2 Đi từ hợp chất α-halocacbonyl. Tổng hợp pirole theo *Hantzsch* và tổng hợp furan theo *Feist-Benary* 379
7.3.1.3 Đi từ 1,3-điyn 380
7.3.2 Các phương pháp tổng hợp riêng vòng pirole *381*
7.3.2.1 Đi từ hợp chất α-aminocacbonyl. Tổng hợp *Knorr* 381
7.3.2.2 Đi từ hợp chất 1,3-đicacbonyl và este glyxinat 382
7.3.2.3 Đi từ este axetilendicacboxylat 383
7.3.3 Các phương pháp tổng hợp riêng vòng furan *384*
7.3.3.1 Đi từ cacbohiđrat 384
7.3.3.2 Đi từ dẫn xuất γ-hiđroxi của hợp chất cacbonyl α,β-không no 385
7.3.3.3 Đi từ anlenyl xeton 385
7.3.3.4 Đi từ este axetilendicacboxylat và 1,3-oxazole 385
7.3.4 Các phương pháp tổng hợp riêng vòng thiophen *386*
7.3.4.1 Đi từ butan, buten, butađien và lưu huỳnh 386
7.3.4.2 Đi từ hợp chất 1,2-đicacbonyl 386
7.3.4.3 Đi từ hợp chất 1,3-đicacbonyl và este thioglicolat 387
7.3.4.4 Đi từ hợp chất α-sunfanylcacbonyl và ion ankenylphosphoni 387

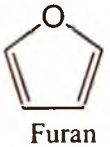
7.4 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP SELENOPHEN VÀ TELUROPHEN

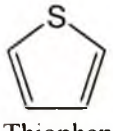
7.4.1 Phản ứng của các vòng selenophen và telurophen *388*
7.4.1.1 Phản ứng với tác nhân electrophin 388
7.4.1.2 Các phản ứng khác 389
7.4.2 Phản ứng của một số dẫn xuất thế *390*
7.4.2.1 Dẫn xuất ankyl 390
7.4.2.2 Anđehit, xeton và axit cacboxylic 390
7.4.2.3 Các dẫn xuất amino- và hiđroxi- 391
7.4.3 Tổng hợp các vòng selenophen và telurophen *391*
7.4.3.1 Đóng vòng anđehit α,β-không no chứa nhóm thế β-$SeCH_2R$ hoặc β-$TeCH_2R$ 391
7.4.3.2 Đóng vòng đialenyl selenua 392
7.4.3.3 Đi từ 1,4-đilithiobuta-1,3-đien hoặc 1,4-đihalobuta-1,3-đien 392

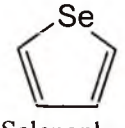
7.5 CÁC HỢP CHẤT CHỨA DỊ VÒNG NĂM CẠNH-MỘT DỊ TỬ CÓ TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

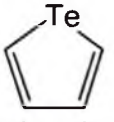
7.5.1 Các hợp chất chứa vòng pirole có trong thiên nhiên *393*
7.5.1.1 Các hợp chất chỉ chứa một vòng pirole hoặc chuỗi axiclic gồm nhiều vòng pirole 393
7.5.1.2 Các hợp chất chứa hệ xiclic gồm bốn vòng pirole 394
7.5.2 Các hợp chất chứa vòng furan và thiophen có trong thiên nhiên *395*
7.5.2.1 Vòng furan 395
7.5.2.2 Vòng thiophen 396
7.5.3 Các hợp chất chứa dị vòng năm cạnh-một dị tử có ứng dụng thực tiễn *396*
7.5.3.1 Các hợp chất chứa vòng pirole 396
7.5.3.2 Các hợp chất chứa vòng furan 397
7.5.3.3 Các hợp chất chứa vòng thiophen 398

Khi thay thế một nhóm –CH=CH– trong vòng benzen bằng một dị nguyên tử chứa cặp electron không liên kết, ta được các dị vòng thơm năm cạnh sau đây:

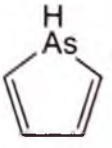








	Furan	Thiophen	Selenophen	Telurophen
t_s (^{0}C):	32	84	112	91 - 92
t_{nc} (^{0}C):	-86	-39	-38	-36



	Pirole	Phosphole	Arsole
t_s (^{0}C) :	131	–	–
t_{nc} (^{0}C) :	-23,4	–	–

Trọng tâm của chương này là khảo sát ba dị vòng thơm năm cạnh tiêu biểu và quan trọng nhất, đó là pirole, furan và thiophen; bên cạnh đó còn đề cập sơ lược đến các dị vòng selenophen và telurophen.

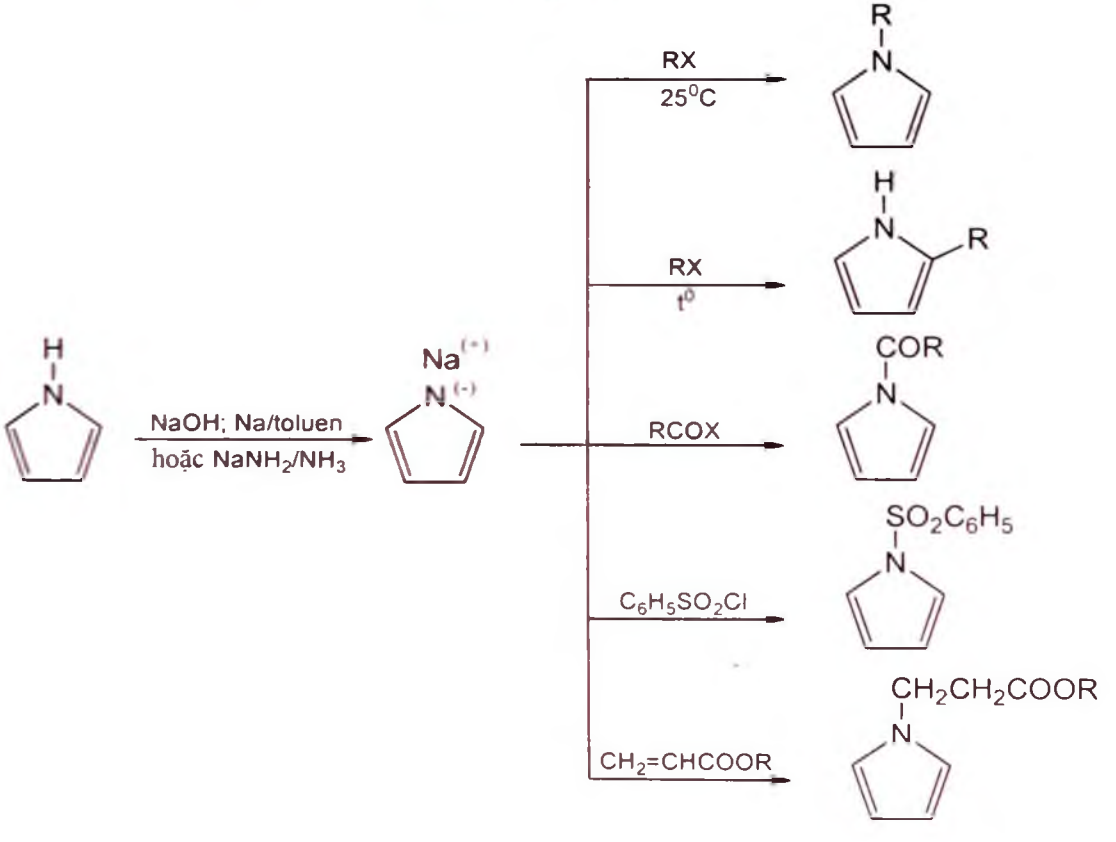
7.1 PHẢN ỨNG CỦA CÁC DỊ VÒNG PIROLE, FURAN VÀ THIOPHEN

7.1.1 Phản ứng với bazơ và với axit. Tính chất axit-bazơ

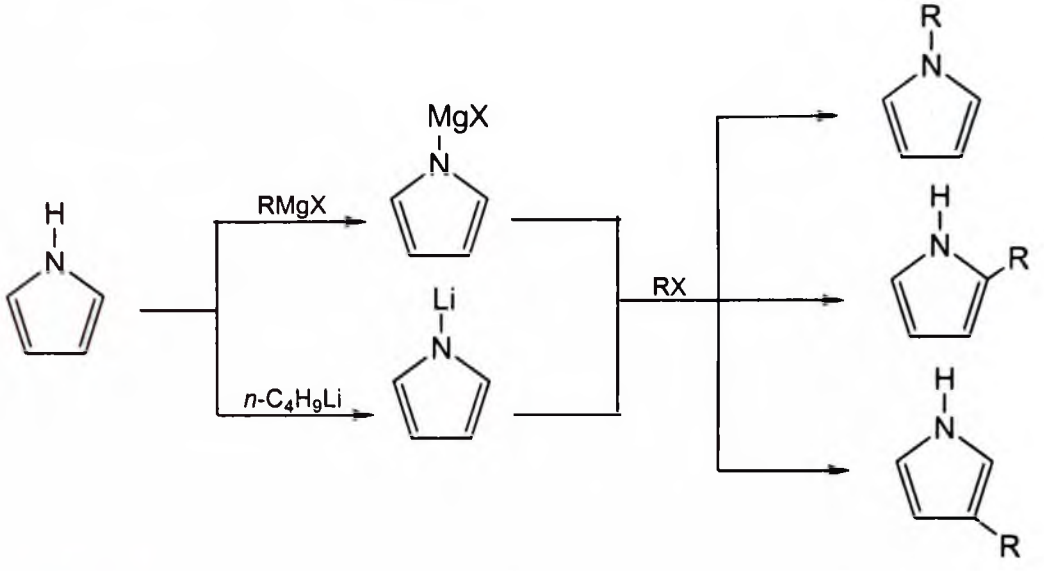
7.1.1.1 Pirole

Nhóm N-H của pirole có tính axit yếu với pK_a 17,5, song còn mạnh hơn piroliđin (pK_a ~ 44) và anilin (pK_a ~ 31), và xấp xỉ mạnh bằng 2,4-đinitroanilin. Tính axit sẽ tăng lên khi có nhóm thế hút electron trong vòng, nhất là ở vị trí 2. Thí dụ: pK_a của 2-nitropirole là 10,6 và của 2,4-đinitropirole là 6,5.

Nhờ có tính axit, pirole tác dụng được với NaOH và KOH khi đun nóng hoặc tác dụng với Na và K trong benzen (chuyển NH thành NNa hoặc NK). Tuy vậy, người ta thường dùng $NaNH_2/NH_3$ lỏng. Các nhóm NNa và NK có cấu trúc ion, chúng dễ dàng tham gia phản ứng với các chất electrophin như dẫn xuất halogen, clorua axit, este acrilat, v.v...

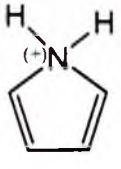


Cũng do tính axit của nhóm N-H, pirole tác dụng với hợp chất cơ magie và hợp chất cơ lithi sinh ra các dẫn xuất magie và lithi. Các dẫn xuất này tác dụng với ankyl halogenua sinh ra hỗn hợp gồm *N*-ankyl- ; 2-ankyl- và 3-ankylpirole :

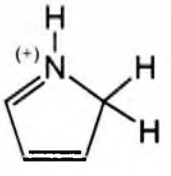


Tỉ lệ giữa các sản phẩm *N*-ankyl và *C*-ankyl phụ thuộc cấu tạo của nhóm R trong RX và bản chất của dung môi. Các anlyl và benzyl halogenua ưu tiên thế vào cacbon, trong khi đó dung môi phi proton lại tạo thuận lợi cho phản ứng thế vào nitrogen.

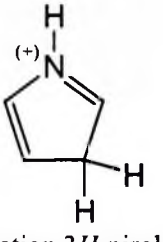
Phản ứng proton hoá pirole xảy ra ở mọi vị trí 1, 2 và 3 sinh ra các cation *1H*-piroli (kém bền nhất), *2H*-piroli (bền nhất) và *3H*-piroli :



Cation 1*H*-piroli



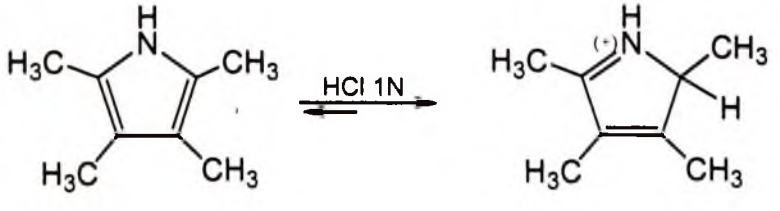
Cation 2*H*-piroli



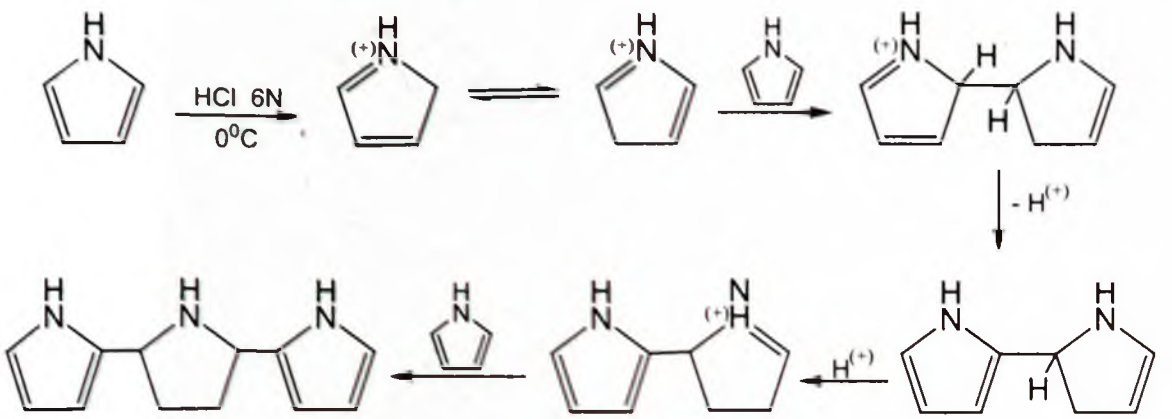
Cation 3*H*-piroli

Quá trình proton hoá không những thuận nghịch mà còn rất yếu, vì pirole là bazơ cực kì yếu với pK_a của axit liên hợp (tức là dạng proton hoá) bằng -3,8 (so với 11,3 của piroliđin).

Tuy vậy, tính bazơ sẽ tăng lên khi có nhóm ankyl trong vòng. Chẳng hạn, 2,3,4,5-tetrametylpirole có pK_a +3,7 (so với pK_a +4,6 của anilin):



Các cation *2H*- và *3H*-piroli là những chất electrophin, có vai trò quan trọng trong quá trình "trime hoá" và "polime hoá" pirole:

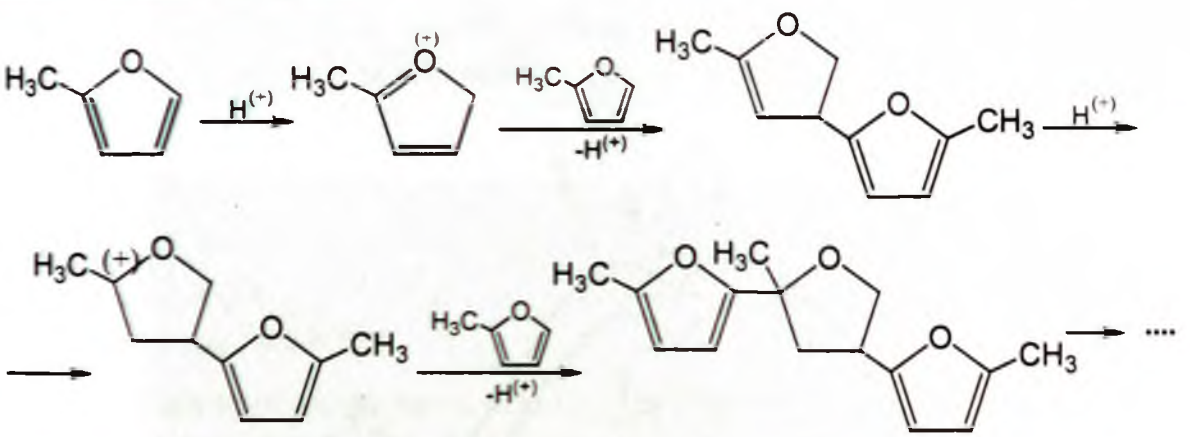


7.1.1.2 Furan

Furan có tính bazơ rất yếu, yếu hơn cả ete dãy béo như đietyl ete chẳng hạn. Các dung dịch axit vô cơ loãng ở lạnh không tác dụng với furan và ankylfuran đơn giản. Trái lại, axit vô cơ nóng lại mở vòng furan đi qua giai đoạn proton hoá ở nguyên tử cacbon (xem 7.1.3.3).

Trong axit sunfuric đậm đặc, 2,5-đi-*tert*-butylfuran bị proton hoá ở vị trí 2 với pK_a được đánh giá bằng -10, từ đó suy ra pK_a của furan vào khoảng -13.

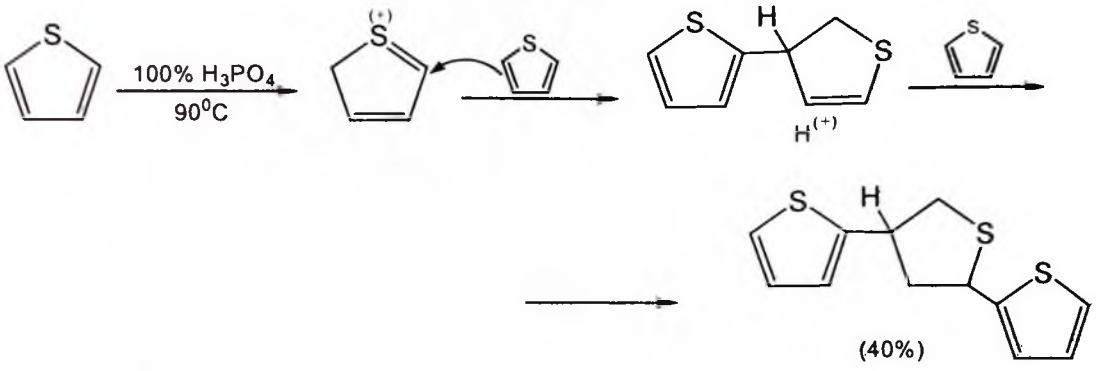
Furan và 2-metylfuran tác dụng với axit percloric trong DMSO chỉ cho sản phẩm polime hoá. Khi có mặt axit phosphoric, 2-metylfuran oligome hoá cho trime, tetrame, pentame, hexame và heptame:



7.1.1.3 Thiophen

Khác với pirole và furan, thiophen bền đối với tác dụng của axit. Axit vô cơ mạnh proton hoá thiophen ở vị trí 2 nhanh hơn ở vị trí 3 khoảng 1000 lần. 2,5-Đi-*tert*-butylthiophen bị proton hoá ở vị trí 2 với pK_a là -10,2.

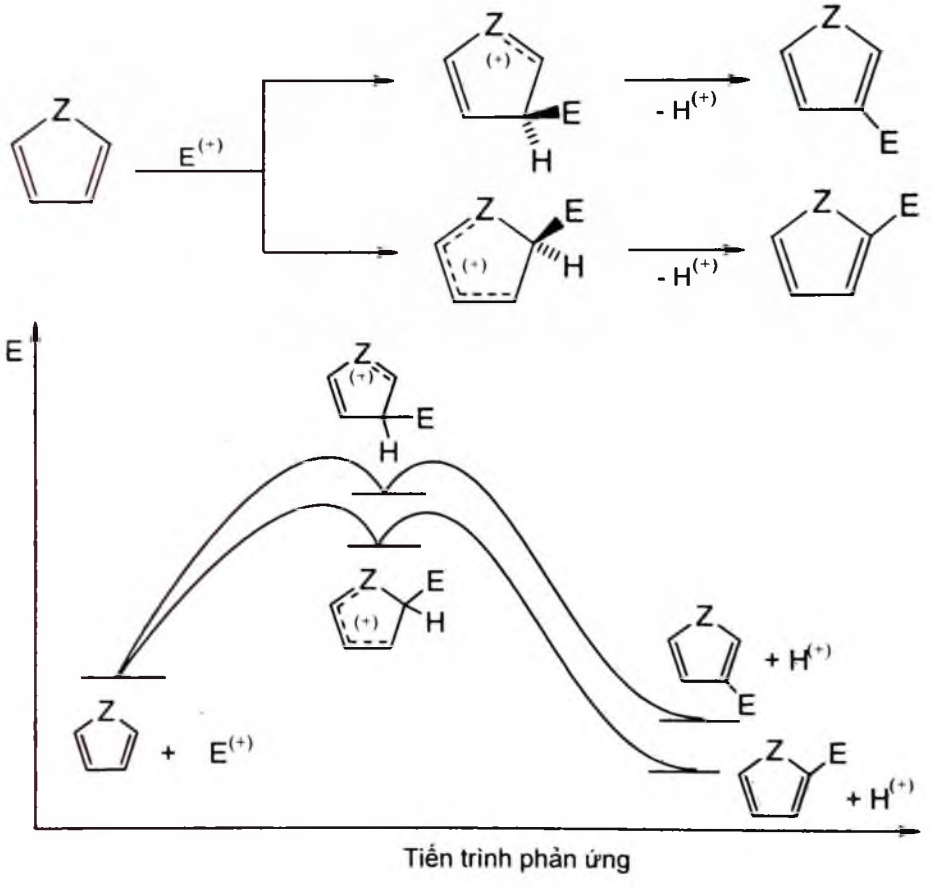
Axit phosphoric đặc nóng chuyển hoá thiophen thành "trime" theo cơ chế sau:



7.1.2 Phản ứng thế electrophin

7.1.2.1 Cơ chế phản ứng

Đa số phản ứng thế electrophin ở dị vòng thơm năm cạnh chứa một dị tử xảy ra tương tự phản ứng thế ở vòng benzen, tức là đi qua sản phẩm trung gian không bền là phức σ. Phức σ sinh ra từ sự tấn công electrophin vào vị trí 2 bền hơn phức σ sinh ra ở vị trí 3 (xem hình 7.1).



Hình 7.1 Giản đồ năng lượng của phản ứng thế electrophin.

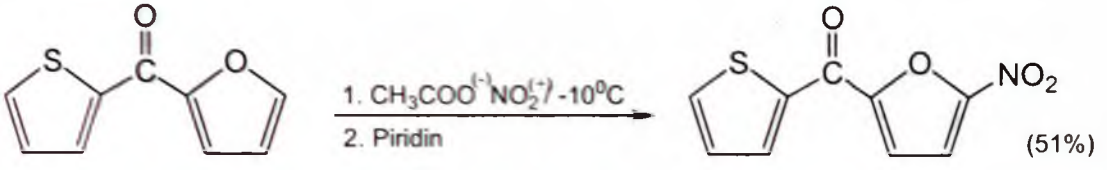
So với phản ứng S_E của benzen, phản ứng tương ứng của dị vòng thơm năm cạnh phức tạp hơn, không những chỉ vì có thể xảy ra ở vị trí α và β, mà còn vì các yếu tố khác như sự tạo phức giữa dị vòng với tác nhân electrophin hoặc với xúc tác, sự cộng hợp tác nhân vào dị vòng, v.v...

7.1.2.3 Khả năng phản ứng

a) Cả ba dị vòng pirole, furan và thiophen đều có khả năng phản ứng cao đối với tác nhân electrophin, vì đây là những hệ giàu electron π (trong vòng có 6 electron π phân bố trên 5 nguyên tử mắt vòng). Thí dụ: Thiophen phản ứng với brom trong axit axetic nhanh hơn benzen khoảng 10^9 lần. Trong phản ứng nitro hoá bằng axetyl nitrat, các vị trí số 2 và số 3 của pirole có khả năng phản ứng cao hơn benzen lần lượt là $1,3.10^5$ và 3.10^4 lần.

Nhìn chung một cách định tính, có thể cho rằng thiophen có khả năng phản ứng gần như mesitylen (1,3,5-trimetylbenzen), furan và pirole có khả năng phản ứng tương tự phenol và resoxinol.

b) Nếu so sánh ba dị vòng với nhau, ta dễ dàng nhận thấy rằng pirole có khả năng phản ứng cao nhất vì chỉ riêng pirole tham gia phản ứng ghép với cation benzendiazoni một cách dễ dàng, trong khi đó furan và thiophen không tham gia phản ứng này. Furan có khả năng phản ứng cao hơn thiophen, điều này được chứng minh bằng phản ứng nitro hoá 2-furyl 2-thienyl xeton:



(51%)

Như vậy trình tự giảm khả năng phản ứng của các dị vòng như sau: Pirole > Furan > Thiophen > Benzen.

Các kết quả khảo sát một cách định lượng cũng chứng minh quy luật này. Thí dụ tốc độ tương đối của phản ứng thế electrophin vào vị trí 2 của ba dị vòng như sau:

Z	:	O	NH	S
Brom hoá ở 25°C	:	1	$4,9.10^6$	$8,3.10^{-3}$
Trifluoroaxetyl hoá ở 75°C	:	1	$3,8.10^5$	$7,1.10^{-3}$

Từ các giá trị về tốc độ tương đối của phản ứng brom hoá ở trên, người ta tìm được giá trị yếu tố tốc độ phần ở vị trí 2 của dị vòng (so với benzen) như sau:

Pirole: 3.10^{18}; Furan: 6.10^{11}; Thiophen: 5.10^9

c) So sánh độ bền của phức σ sinh ra khi tác nhân electrophin tấn công vị trí α và vị trí β, ta nhận thấy rằng phản ứng vào vị trí α được ưu tiên hơn vị trí β. Điều này được thực nghiệm xác nhận:

Nitro hoá pirole bằng $CH_3COO^{(-)}NO_2^{(+)}/CH_3COOH/10^0C$ cho nitropirole với tỉ lệ α : β là 4 : 1. Trong điều kiện phản ứng tương tự như vậy, furan cho α-nitrofuran (cùng với đinitrofuran), còn thiophen cho α-nitrothiophen và β-nitrothiophen với tỉ lệ 9 : 1.

Phản ứng axetyl hoá dị vòng bằng axetyl trifluoroaxetat trong 1,2-đicloroetan ở 75°C cho thấy tỉ lệ sản phẩm α : β đối với pirole là 6, furan là 7000 còn thiophen là 71. Sự khác biệt lớn về tỉ lệ α : β đối với ba dị vòng chưa được giải quyết triệt để, song ta có thể nhận xét rằng độ âm điện của dị tử Z càng lớn thì tỉ lệ α : β càng tăng.

Chú ý rằng tỉ lệ α : β không những phụ thuộc dị tử Z mà còn phụ thuộc các yếu tố khác như nhiệt độ, môi trường, độ mạnh của tác nhân electrophin,... Nhiệt độ phản ứng càng tăng, tính chọn lựa biểu hiện ở tỉ lệ α : β càng giảm. Chẳng hạn, khi axetyl hoá thiophen, nếu tăng nhiệt độ từ 25^0C lên tới 75^0C, tỉ lệ α : β giảm từ 200 xuống còn 82. Tỉ lệ α : β cũng giảm khi độ hoạt động của tác nhân electrophin tăng. Thí dụ tỉ lệ tốc độ phản ứng vào vị trí α và vị trí β của thiophen phụ thuộc vào loại phản ứng như sau:

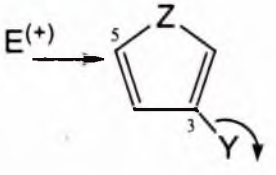
Phản ứng	:	Brom hoá	Clo hoá	Nitro hoá
Tỉ lệ tốc độ α/β	:	400	100	6

7.1.2.3 Sự định hướng bởi nhóm thế

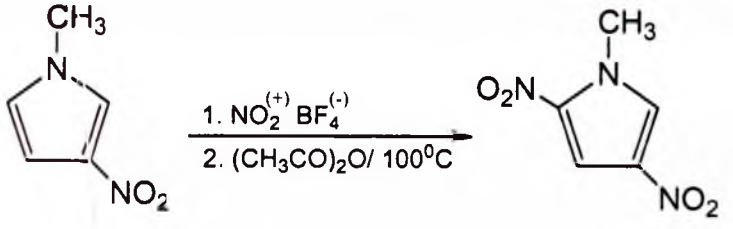
Trong các dị vòng thơm năm cạnh pirole, furan và thiophen, dị nguyên tử Z có sẵn trong vòng đã định hướng cho các $E^{(+)}$ ưu tiên tấn công vào vị trí α. Một nhóm thế Y có mặt trong vòng sẽ phối hợp ảnh hưởng cùng với Z, tùy theo bản chất và vị trí của Y.

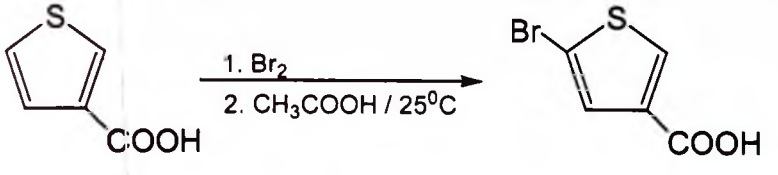
a) *Nhóm thế hút electron -I, -C ở vị trí 3*

Các nhóm *-I*, *-C* như NO_2, CHO, COOH, $^{(+)}S(CH_3)_2$, ... là những nhóm định hướng *meta* trong vòng benzen. Vị trí 5 trong dị vòng vừa là *meta* đối với nhóm thế Y vừa là α đối với Z, cho nên tác nhân $E^{(+)}$ sẽ tấn công vào vị trí này:



Thí dụ:

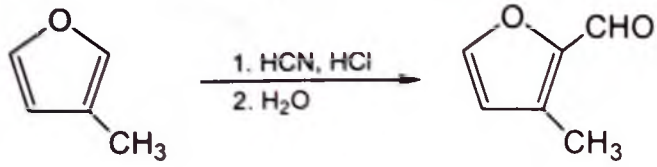


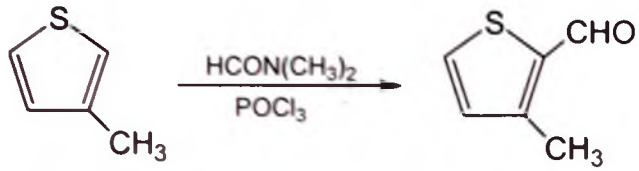


b) *Nhóm thế đẩy electron +I, +C ở vị trí 3*

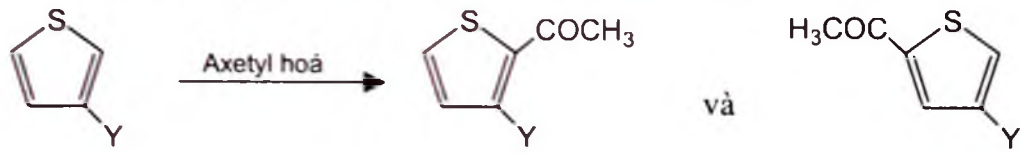
Đây là những nhóm thế định hướng *ortho/para*, nên phản ứng ưu tiên xảy ra ở vị trí 2 (*ortho* đối với Y, α đối với Z). Tuy nhiên, nếu Y có kích thước lớn thì phản ứng sẽ xảy ra ở vị trí 5 (là α đối với Z) do hiệu ứng không gian loại một:

Thí dụ:





Trong các thí dụ trên, sản phẩm chính đều là các dẫn xuất 2-formyl, vì nhóm thế Y là CH_3 có kích thước tương đối nhỏ. Nếu thay nhóm CH_3 bằng $CH(CH_3)_2$ và $C(CH_3)_3$ thì tỉ lệ % sản phẩm thế ở vị trí 2 sẽ giảm, trong khi đó sản phẩm thế ở vị trí 5 sẽ tăng. Thí dụ:

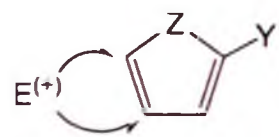


Y =	CH_3	82%	18%
	$CH(CH_3)_2$	40%	60%
	$C(CH_3)_3$	~ 0%	100%

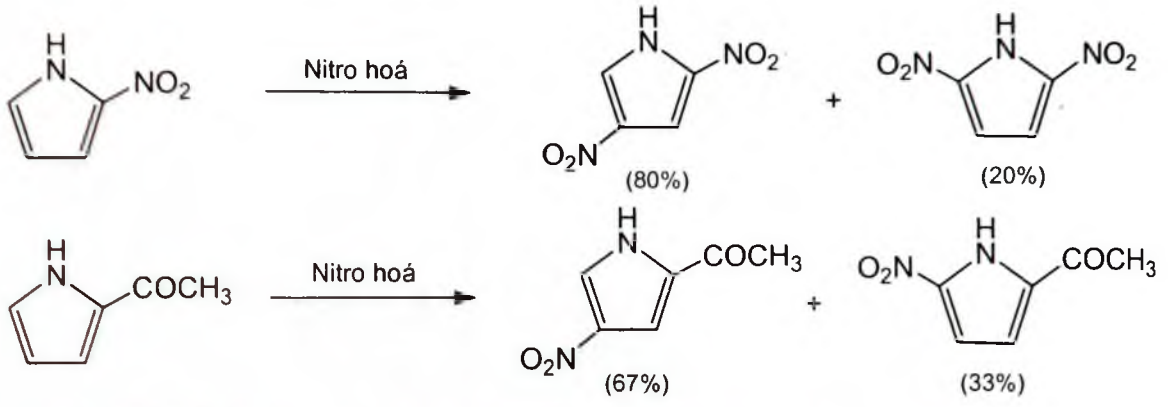
Chú ý rằng các nhóm thế *–I, +C* như Br, $NHCOCH_3$, SCH_3,... cũng là những nhóm định hướng *ortho/para* nên phản ứng thế electrophin cũng xảy ra ở vị trí 2. Thí dụ:

c) *Nhóm thế hút electron –I, –C ở vị trí 2*

Nhóm thế *-I, -C* định hướng *meta* tức là vào vị trí 4, trong khi đó dị nguyên tử Z lại định hướng α vào vị trí 5. Hai hiệu ứng này cạnh tranh nhau cho hỗn hợp hai sản phẩm thế với tỉ lệ phụ thuộc từng trường hợp:



Thí dụ một số phản ứng nitro hoá ở dãy pirole:



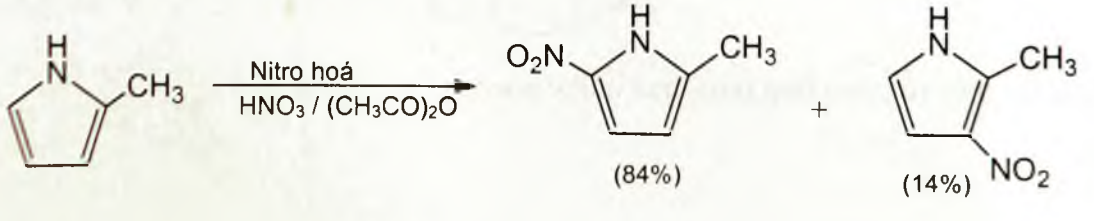
Rõ ràng nhóm *–I, –C*, ở vị trí 2 của pirole định hướng thế electrophin vào cả 2 vị trí, song thường ưu tiên ở vị trí 4. Quy luật tương tự cũng biểu hiện ở các phản ứng S_E của thiophen. Ngoài ra, cần chú ý rằng bản chất của nhóm *–I, –C*, bản chất của tác nhân $E^{(+)}$ và điều kiện phản ứng cũng có thể làm thay đổi tỉ lệ của hai sản phẩm thế. Thí dụ một số phản ứng của 2-Y-thiophen.

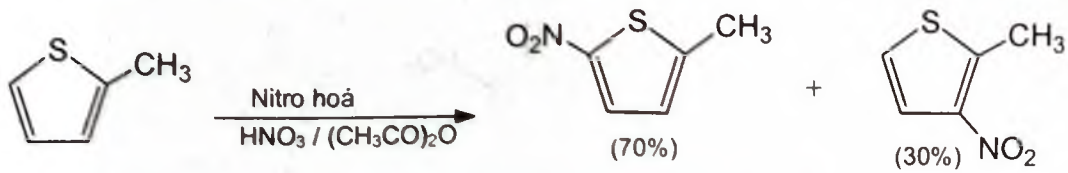
Nhóm thế Y	Phản ứng	Thế ở vị trí 4 (%)	Thế ở vị trí 5 (%)
NO_2	Nitro hoá (HNO_3/CH_3COOH)	85	15
	Nitro hoá (HNO_3/H_2SO_4)	63	37
COOH	Nitro hoá (HNO_3/CH_3COOH)	31	69
	Nitro hoá (HNO_3/ H_2SO_4)	56	44
CH=O	Nitro hoá	75	25
	Brom hoá	3	97
	Brom hoá ($AlCl_3$)	100	0

Đối với dãy furan, sự định hướng α của nguyên tử oxigen khá mạnh, nên phản ứng thế ưu tiên xảy ở vị trí 5. Thí dụ:

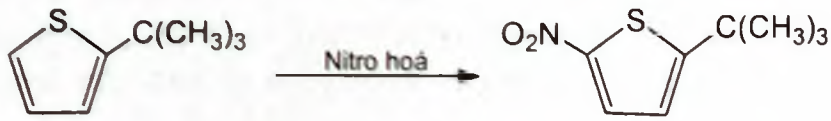
d) *Nhóm thế +I, +C ở vị trí 2*

Nhóm thế *+I, +C* định hướng *ortho/para* vào các vị trí 3 và 5 song chỉ riêng vị trí 5 được hoạt hoá α bởi dị nguyên tử Z. Vì vậy, phản ứng thế electrophin tuy có thể xảy ra ở cả hai vị trí 3 và 5, song thường ưu tiên rất cao vào vị trí 5. Thí dụ: phản ứng nitro hoá 2-metylpirole và 2-metylthiophen:

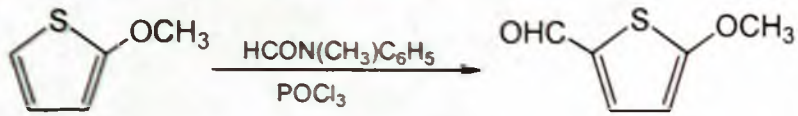


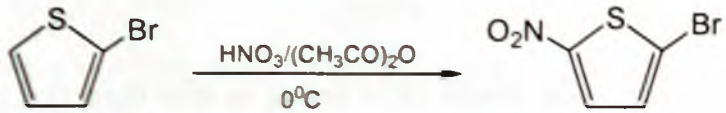


Thay thế nhóm CH_3 bằng nhóm $C(CH_3)_3$ cồng kềnh làm cho phản ứng chỉ xảy ra ở vị trí 5. Thí dụ:

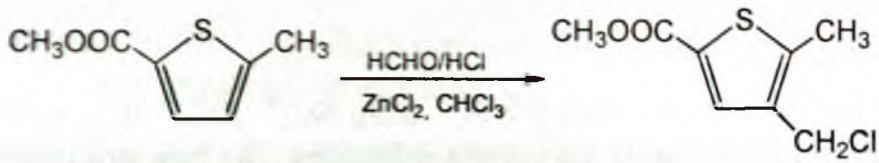


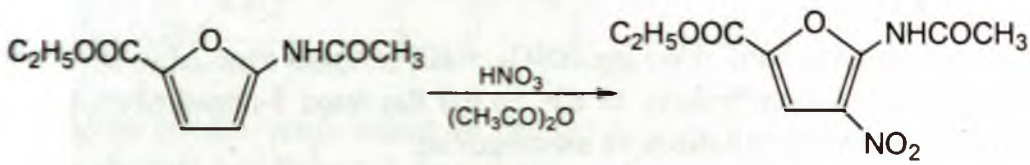
Các nhóm thế $-I < +C$ (thí dụ: C_6H_5, OCH_3, SCH_3, ...) và các nhóm thế $-I > +C$ (thí dụ: Cl, Br, ..) cũng định hướng thế electrophin vào vị trí 5. Thí dụ:





Trong trường hợp đã có nhóm thế $+I$, $+C$, hoặc $-I$, $+C$ ở vị trí 2, lại có thêm nhóm thế $-I$, $-C$ ở vị trí 5 thì phản ứng S_E sẽ xảy ra ở vị trí 3 vì có sự phù hợp về hiệu ứng định hướng. Thí dụ:





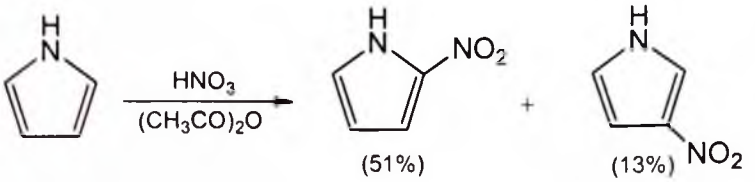
7.1.2.4 Phản ứng nitro hoá

a) *Pirole*

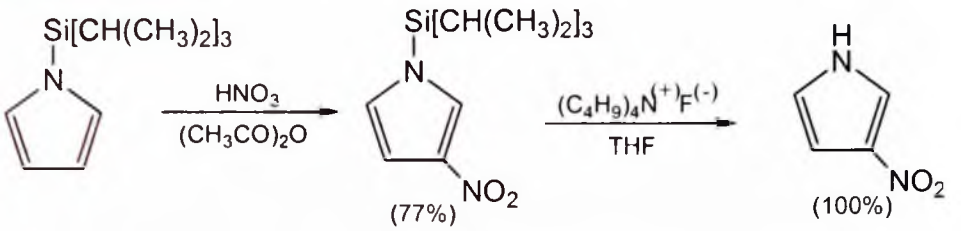
Những hỗn hợp nitro hoá thường dùng trong dãy benzen không thể áp dụng cho dãy pirole và các dị vòng tương đồng khác, vì trong điều kiện đó dị vòng sẽ bị phân hủy và polime hoá. Tuy nhiên, nếu dùng axetyl nitrat CH_3COONO_2 ở nhiệt độ thấp thì phản ứng nitro hoá lại xảy ra êm dịu. Tác nhân nitro hoá này sinh ra từ HNO_3 và $(CH_3CO)_2O$:

$$HNO_3 + (CH_3CO)_2O \longrightarrow CH_3COONO_2 + CH_3COOH$$

Dùng axetyl nitrat để nitro hoá pirole ở -10^0C sẽ thu được hỗn hợp 2-nitropirole (sản phẩm ưu tiên) và 3- nitropirole với tỉ lệ 4 : 1.

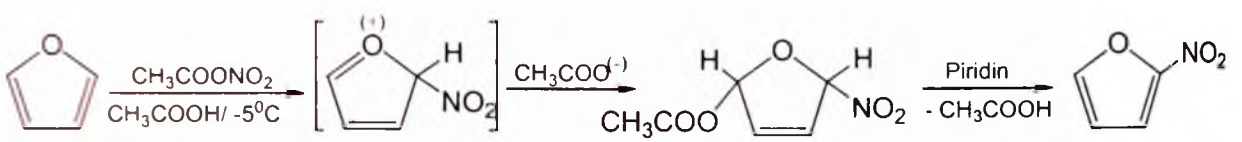


Nhóm thế *N*-ankyl ở pirole gây ảnh hưởng làm giảm tỉ lệ trên. Chẳng hạn đối với *N*-metylpirole tỉ lệ α : β nói trên là 3 : 1, còn đối với *t*-butylpirole tỉ lệ là 1 : 4. Từ đây người ta có thể điều chế 3-nitropirole với hiệu suất cao, bằng cách gắn nhóm triisopropylsilyl rất cồng kềnh vào nguyên tử nitrogen rồi mới nitro hoá, sau đó loại bỏ nhóm triisopropylsilyl này:



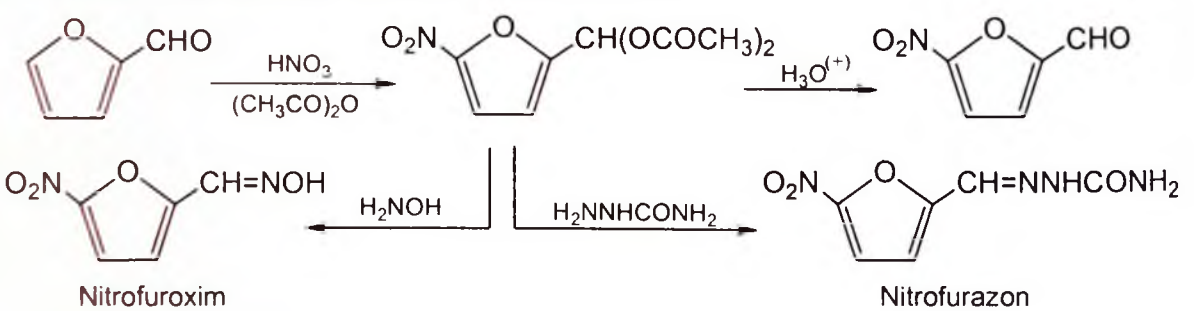
b) *Furan*

Có thể nitro hoá furan bằng axetyl nitrat tương tự như nitro hoá pirole. Thoạt tiên sinh ra sản phẩm cộng CH_3COONO_2 vào các vị trí 2, 5 có thể phân lập được, sau đó dùng một bazơ như piriđin để thơm hoá và thu được 2-nitrofuran:



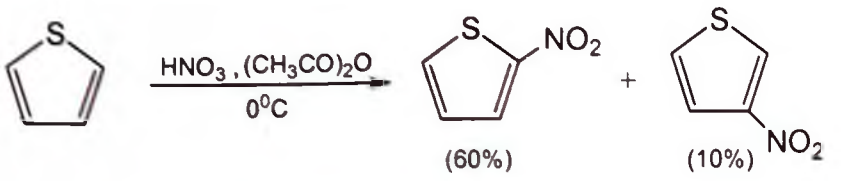
Có thể thay tác nhân $CH_3COO^{(-)}NO_2^{(+)}$ bằng $NO_2^{(+)}\ BF_4^{(-)}$ (nitroni tetrafluoroborat) để nitro hoá furan. Khi ấy không sinh ra sản phẩm cộng, còn hiệu suất 2-nitrofuran chỉ đạt 14%.

Nitro hoá furfural bằng hỗn hợp $HNO_3 + (CH_3CO)_2O$ (thực chất là CH_3COONO_2) sinh ra điaxetat của 5-nitrofurfural, từ đây có thể thu được 5-nitrofurfural hoặc điều chế một số dược phẩm như nitrofurazon và nitrofuroxim:



c) *Thiophen*

Mặc dù có khả năng phản ứng kém furan và pirole, thiophen phản ứng rất mãnh liệt với hỗn hợp nitro hoá thông thường (có thể dẫn tới phản ứng nổ). Vì vậy, để nitro hoá thiophen, người ta dùng axetyl nitrat hoặc nitroni tetrafluoroborat. Sản phẩm chính thu được là 2-nitrothiophen kèm theo một lượng khoảng 15% là 3-nitrothiophen:

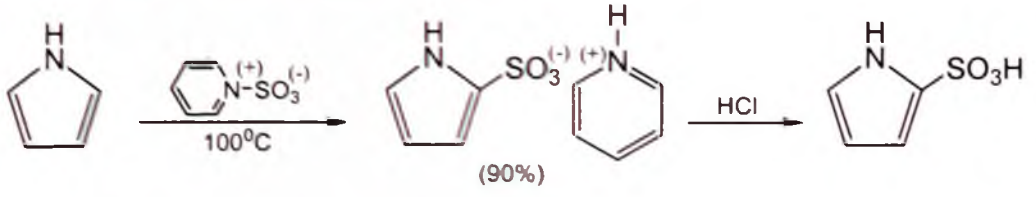


Nếu nitro hoá tiếp nữa sẽ thu được 2,5-đinitrothiophen (từ dẫn xuất 2-nitro) và 2,4-đinitrothiophen (từ dẫn xuất 3-nitro và cả từ dẫn xuất 2-nitro).

7.1.2.5 Phản ứng sunfo hoá

a) *Pirole*

Axit sunfuric đặc có tác dụng polime hoá pirole. Để sunfo hoá pirole cần dùng tác nhân êm dịu là "phức" piriđin–sunfu trioxit. Phản ứng diễn ra như sau:

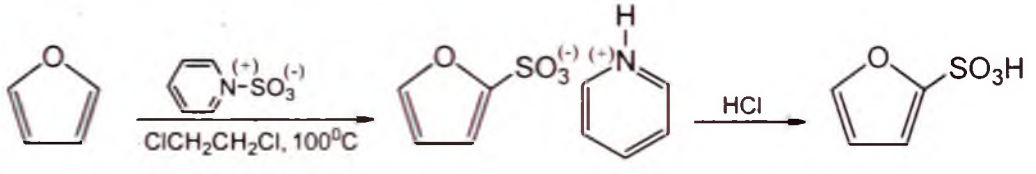


Nếu cả hai vị trí α đã bị chiếm, phản ứng sunfo hoá sẽ xảy ra ở vị trí β, tuy có khó khăn hơn.

Nếu trong vòng pirole có những nhóm thế hút electron mạnh có thể sunfo hoá bằng axit clorosunfonic hoặc axit sunfuric đặc.

b) *Furan*

Furan và các ankylfuran bị phân hủy bởi axit mạnh. Tuy nhiên, có thể sunfo hoá furan ngay ở nhiệt độ phòng nhờ piriđin–sunfu trioxit:

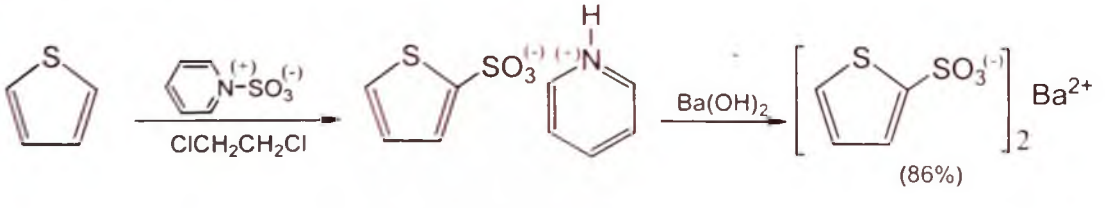


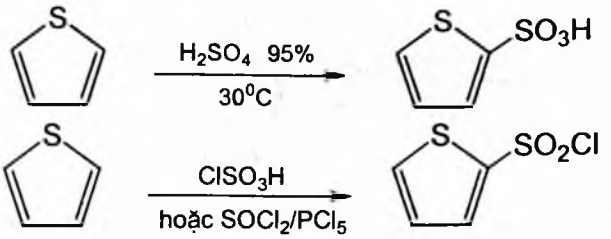
Nếu dùng dư piriđin–sunfu trioxit và kéo dài thời gian phản ứng tới 3 ngày, sẽ thu được sản phẩm chính là axit furan-2,5-đisunfonic.

Nếu vòng furan chứa nhóm thế hút electron, thí dụ axit furan-2-cacboxylic, có thể sunfo hoá bằng oleum.

c) *Thiophen*

Khác với pirole và furan, có thể sunfo hoá thiophen không những bằng phức piriđin–sunfu trioxit mà còn có thể bằng axit sunfuric đặc và bằng axit clorosunfonic hoặc sunfonyl clorua có mặt PCl_5:



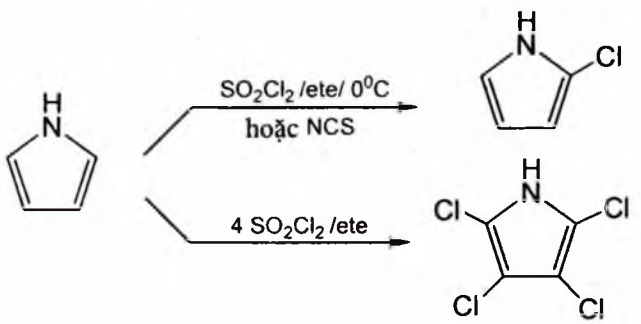


7.1.2.6 Phản ứng halogen hoá

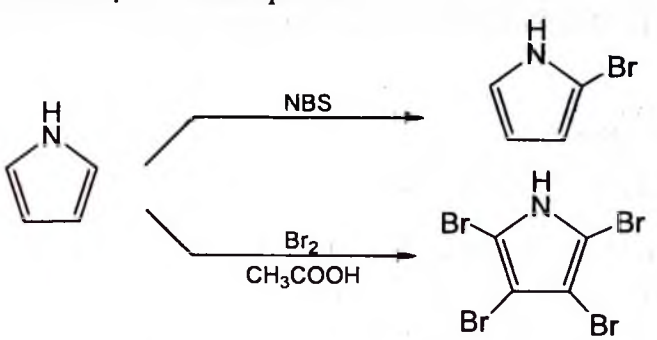
a) *Pirole*

Phản ứng halogen hoá pirole khá phức tạp vì nhiều halopirole kém bền; phản ứng có thể theo cơ chế gốc và tạo ra polihalopirole.

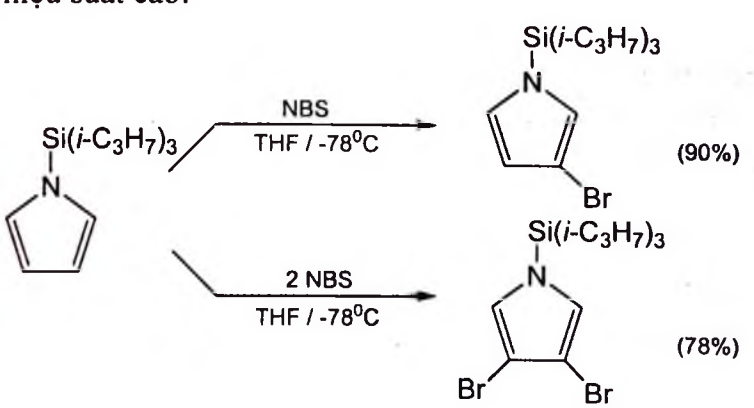
Clo hoá pirole bằng sunfuryl clorua trong ete ở 0^0C thu được 2-cloropirole và một ít 2,5-đicloropirole. Ở nhiệt độ cao hơn lại sinh ra tetracloropirole. Nếu dùng *N*-clorosucxinimit (NCS) cũng thu được 2-cloropirole:



Brom trong axit axetic tác dụng với pirole cho tetrabromopirole. Nếu dùng *N*-bromosucxinimit thì thu được 2-bromopirole:



N-Triisopropylsilyl pirole tác dụng với NBS lại cho dẫn xuất 3-bromo- và 3,4-đibromopirole với hiệu suất cao:



Iot và KI trong nước hoặc KI trong axit axetic/etanol có mặt H_2O_2 tác dụng với pirole sinh ra tetraiođopirole.

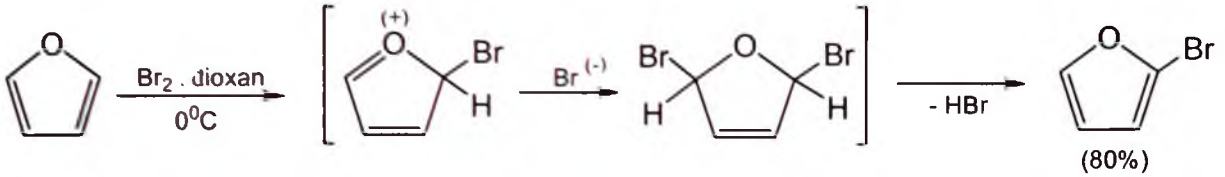
b) *Furan*

Furan polime hoá khi có mặt clo hoặc brom ngay ở 25^0C, thế nhưng iot lại không phản ứng.

Clo hoá ở -40^0C thoạt tiên cho 2-clorofuran sau đến 2,5-điclorofuran.

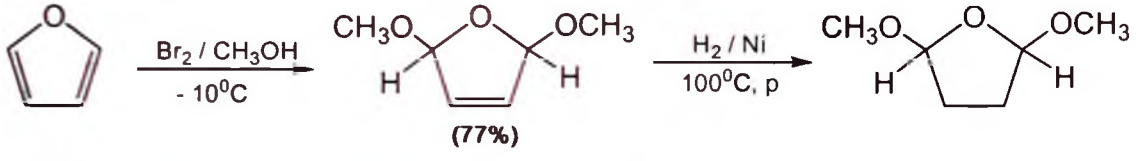
Phản ứng của furan với brom trong đioxan ở 0^0C cho 2-bromofuran với hiệu suất cao.

Cơ chế của phản ứng như sau:



Sự xuất hiện các tiểu phân trung gian trong cơ chế trên đã được xác nhận bằng phổ ^{1}H-NMR.

Nếu thực hiện phản ứng trong metanol ở -10^0C, từ furan sẽ thu được 2,5-đimetoxi-2,5-đihiđrofuran, chất này sau khi hiđrogen hoá sẽ cho 2,5-đimetoxitetrahiđrofuran được dùng nhiều trong tổng hợp hữu cơ (như một hợp chất 1,4-đicacbonyl):



Một số dẫn xuất của furan chứa nhóm thế hút electron ở vị trí 2 có thể dễ dàng được brom hoá ở vị trí 5 bởi phức của brom với piriđin. Thí dụ:

c) *Thiophen*

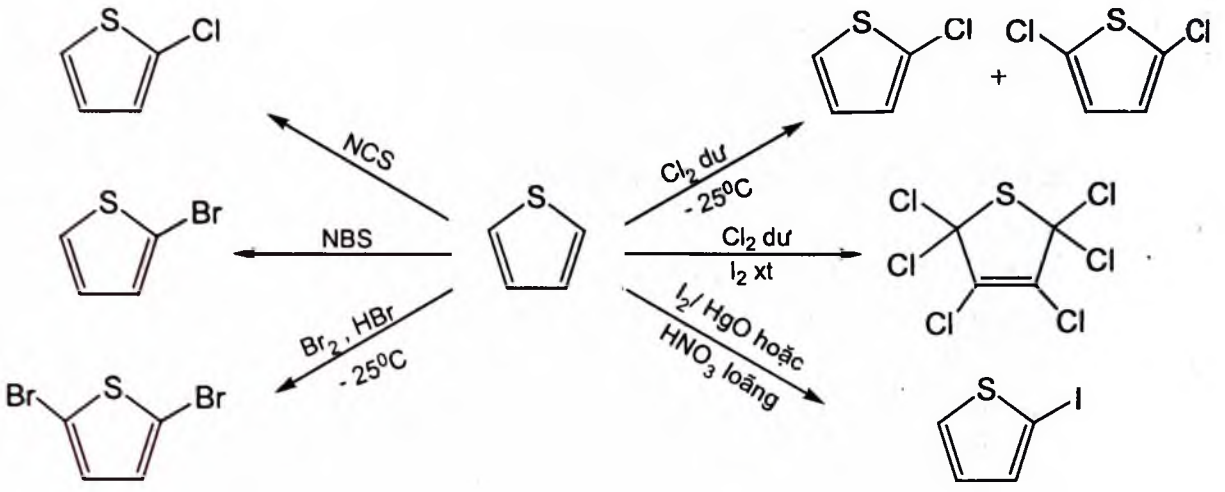
Phản ứng halogen hoá thiophen xảy ra rất nhanh (gấp ~10^8 lần so với benzen) ngay ở nhiệt độ phòng, thậm chí ở -30^0C và trong tối.

Clo lấy dư ở -25^0C cho nhiều dẫn xuất clo, trong đó có 2-cloro-, 2,5-đicloro- và cả các dẫn xuất tricloro- và tetracloro-. 2-Clorothiophen được điều chế từ thiophen và NCS.

Nếu dùng dư clo và có iot xúc tác sẽ sinh ra hexaclorothiolen.

Brom hoá thiophen bằng NBS hoặc brom/HBr ở -25^0C sẽ thu được 2-bromothiophen. Nếu dùng brom ở -10^0C sẽ được 2,5-đibromothiophen.

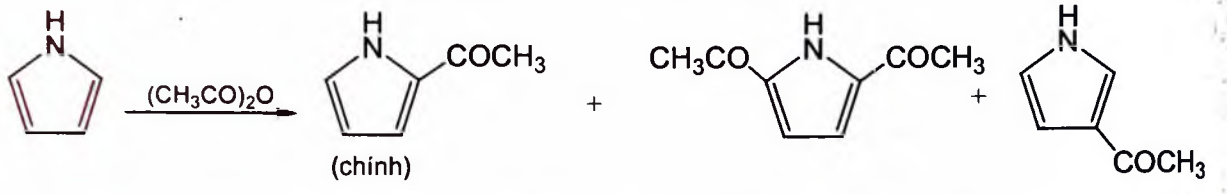
Iot chỉ tác dụng với thiophen tạo thành 2-iođothiophen khi có mặt axit nitric loãng hoặc thủy ngân oxit (hiệu suất 70 – 75%).



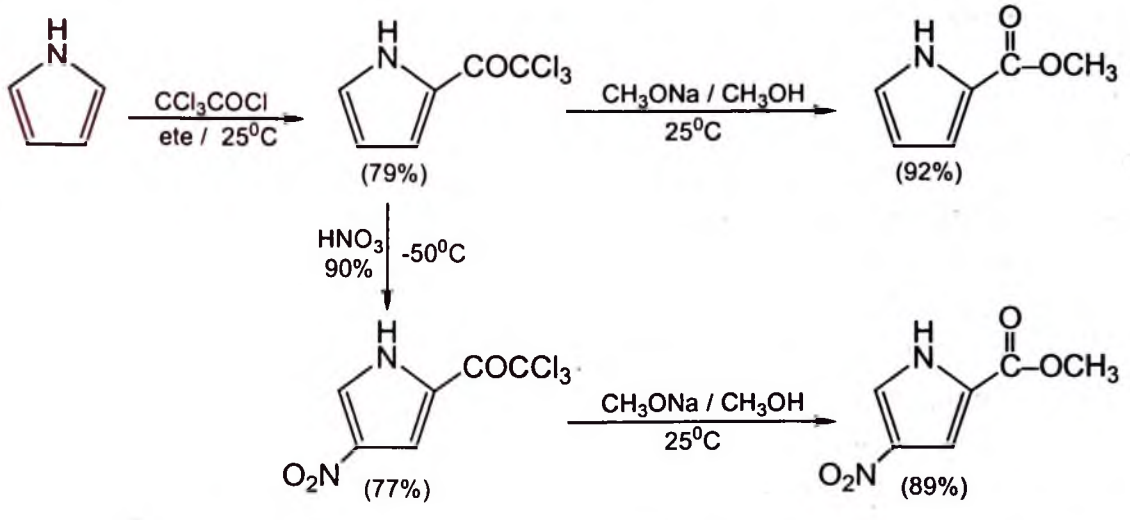
7.1.2.7 Phản ứng axyl hoá

a) *Pirole*

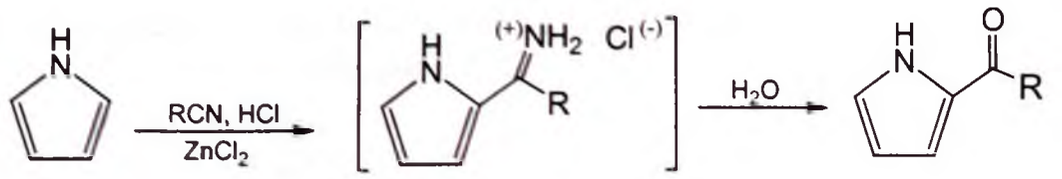
Phản ứng axetyl hoá trực tiếp pirole bằng anhiđrit axetic xảy ra khi đun nóng tới trên 120^0C mà không cần xúc tác. Khi ấy sinh ra sản phẩm chính là 2-axetylpirole, cùng với một lượng nhỏ 3-axetylpirole và 2,5-điaxetylpirole, mà không có *N*-axetylpirole (để điều chế chất này phải cho pirole tác dụng với *N*-axetylimiđazole):



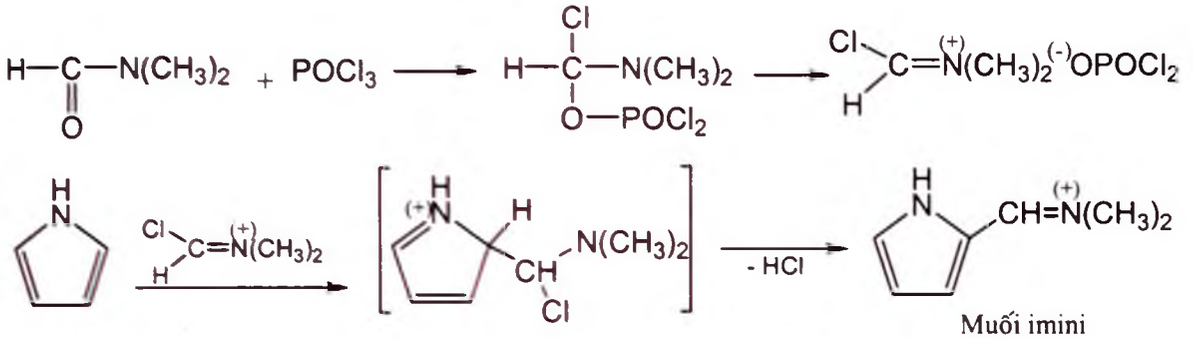
Tricloroaxetyl clorua phản ứng dễ dàng với pirole (vị trí 2) ngay ở nhiệt độ phòng. Từ sản phẩm sinh ra có thể dễ dàng tổng hợp este của axit pirole-2-cacboxylic và axit 4-nitropirole-2-cacboxylic:



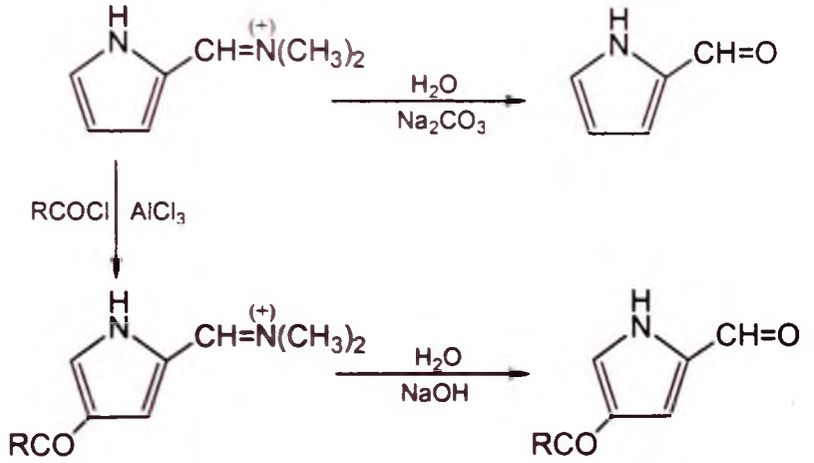
Để axyl hoá pirole, cũng có thể áp dụng phương pháp *Houben-Hoesch* bằng cách cho tác dụng với nitrin, có mặt $ZnCl_2$ và HCl:



Phản ứng formyl hoá *Vilsmeier* (sử dụng $DMF/POCl_3$) dễ dàng xảy ra với pirole tại vị trí 2. Một sản phẩm trung gian quan trọng của phản ứng này là muối imini có thể chuyển hoá ngay thành anđehit (sản phẩm *Vilsmeier*) hoặc đem axyl hoá *Friedel-Crafts* trước khi thủy phân thành 4-axylpirole-2-cacbanđehit:

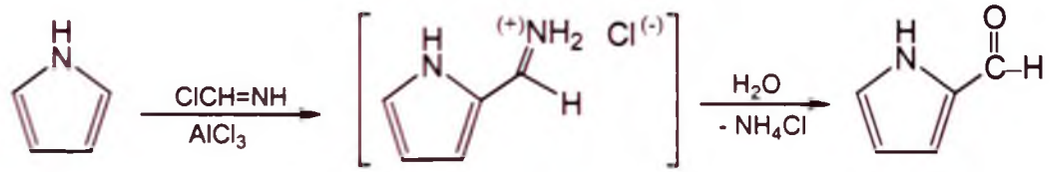


Muối imini



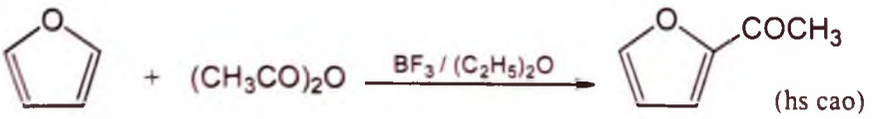
Phản ứng formyl hoá theo phương pháp *Gatterman* (dùng HCN và HCl có mặt $AlCl_3$) cũng xảy ra với pirole cho pirole-2-cacbanđehit:

$$HC{\equiv}N \quad + \quad HCl \longrightarrow ClCH{=}NH$$



b) *Furan*

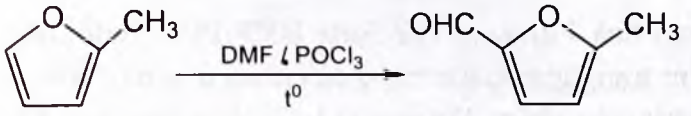
Anhiđrit và clorua axit axyl hoá furan một cách thuận lợi vào vị trí 2 và thường cần chất xúc tác axit *Lewis* như BF_3, $SnCl_4$... Thí dụ:

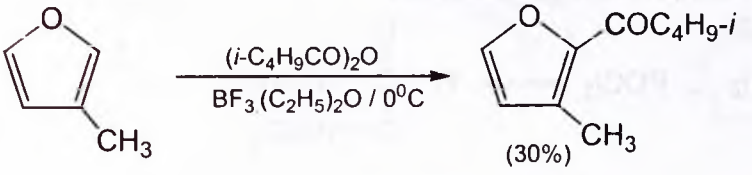


(hs cao)

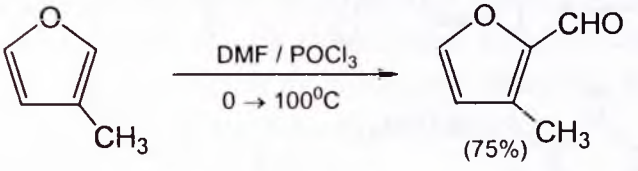
Với chất xúc tác là $AlCl_3$, phản ứng axetyl hoá vào vị trí 2 xảy ra nhanh hơn vào vị trí 3 khoảng 70000 lần. Anhiđrit trifluoroaxetic phản ứng với furan không cần chất xúc tác.

Hướng axyl hoá 2-ankylfuran là vị trí 5; 3-ankylfuran là vị trí 2; còn 2,5-điankylfuran là vị trí 3 hoặc 4, tuy phản ứng khó hơn. Thí dụ:



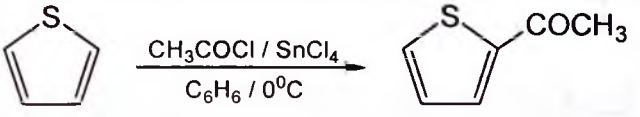


Phản ứng formyl hoá theo phương pháp *Vilsmeier* xảy ra thuận lợi vào vị trí 2 của vòng furan:



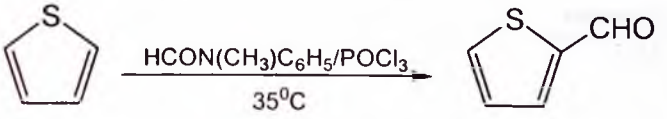
c) *Thiophen*

Axyl hoá thiophen nhờ chất xúc tác $AlCl_3$ sinh ra 2-axylthiophen và một lượng chất nhựa (do tương tác giữa thiophen và $AlCl_3$). Để tránh sự hoá nhựa, người ta thay $AlCl_3$ bằng $SnCl_4$ hoặc cho $AlCl_3$ từ từ vào hỗn hợp thiophen và tác nhân axyl hoá. Thí dụ:



Với tác nhân axyl hoá là anhiđrit axit, có thể dùng H_3PO_4 để xúc tác. Nếu tác nhân axyl hoá là axetyl *p*-toluensunfonat $CH_3COOSO_2C_6H_4CH_3$ phản ứng axetyl hoá xảy ra không cần xúc tác.

Phản ứng formyl hoá trong điều kiện *Vilsmeier* (dùng DMF hoặc *N*-metylformanilit và $POCl_3$) diễn ra êm dịu khi đun nóng nhẹ:



7.1.2.8 Phản ứng ankyl hoá

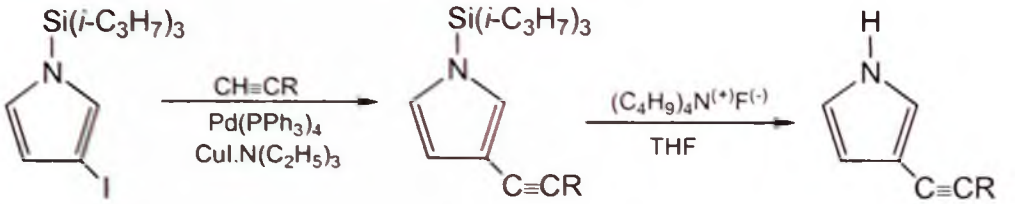
a) *Pirole*

Không thể điều chế monoankylpirole bằng phản ứng có ankyl halogenua dù có dùng chất xúc tác axit *Lewis* hay không. Ở nhiệt độ ở dưới 100°C pirole không phản ứng, còn ở

nhiệt độ cao hơn (khoảng trên 150^{0}C) sẽ xảy ra phản ứng polime hoá và có sinh ra một lượng nhỏ poliankylpirole.

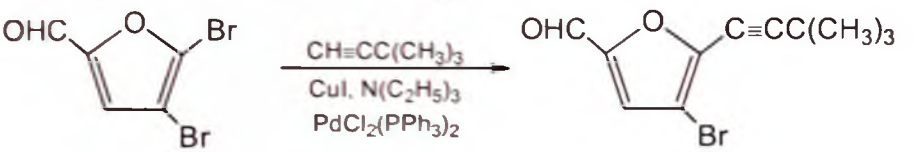
Phản ứng giữa pirole và anlyl bromua xảy ra ngay ở nhiệt độ phòng, song sản phẩm sinh ra là polime cùng với một hỗn hợp từ monoanlyl- đến tetranlylpirole.

Tuy nhiên, có thể điều chế ankinylpirole bằng phản ứng *Sonogashira* (phản ứng giữa một dẫn xuất halogen dị vòng với 1-ankin trong môi trường bazơ có mặt hợp chất của paladi và CuI). Thí dụ:



b) *Furan*

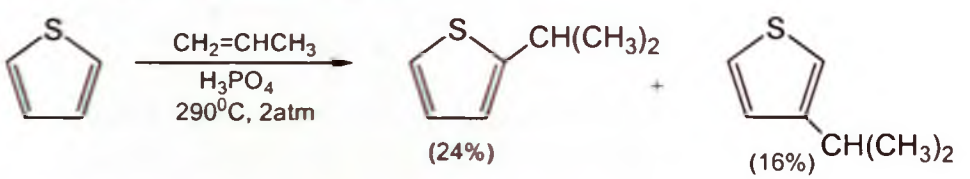
Tương tự đối với pirole, không thể thực hiện phản ứng ankyl hoá *Friedel-Crafts* đối với furan vì chỉ có thể xảy ra polime hoá và một phần poliankyl hoá. Phương pháp *Sonogashira* cho phép điều chế một số ankinylfuran. Thí dụ:



c) *Thiophen*

Khác với pirole và furan, nhờ có tính bền cao hơn nên thiophen có thể tham gia phản ứng ankyl hoá. Tuy nhiên, phản ứng này được dùng rất ít vì tính chọn lựa hoá học không cao (có thể thế vào vị trí 2 hoặc 3) và thường cho điankylthiophen.

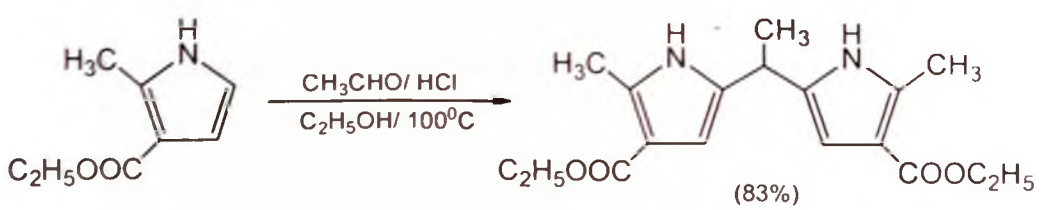
Có thể ankyl hoá thiophen bằng anken nhờ chất xúc tác axit thu được hỗn hợp ankylthiophen với hiệu suất thấp. Thí dụ:



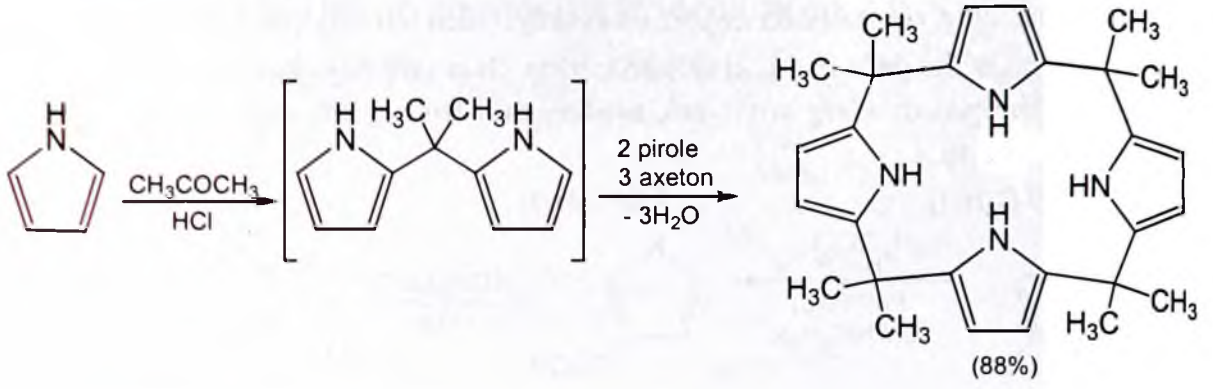
7.1.2.9 Phản ứng ngưng tụ với anđehit và xeton

a) *Pirole*

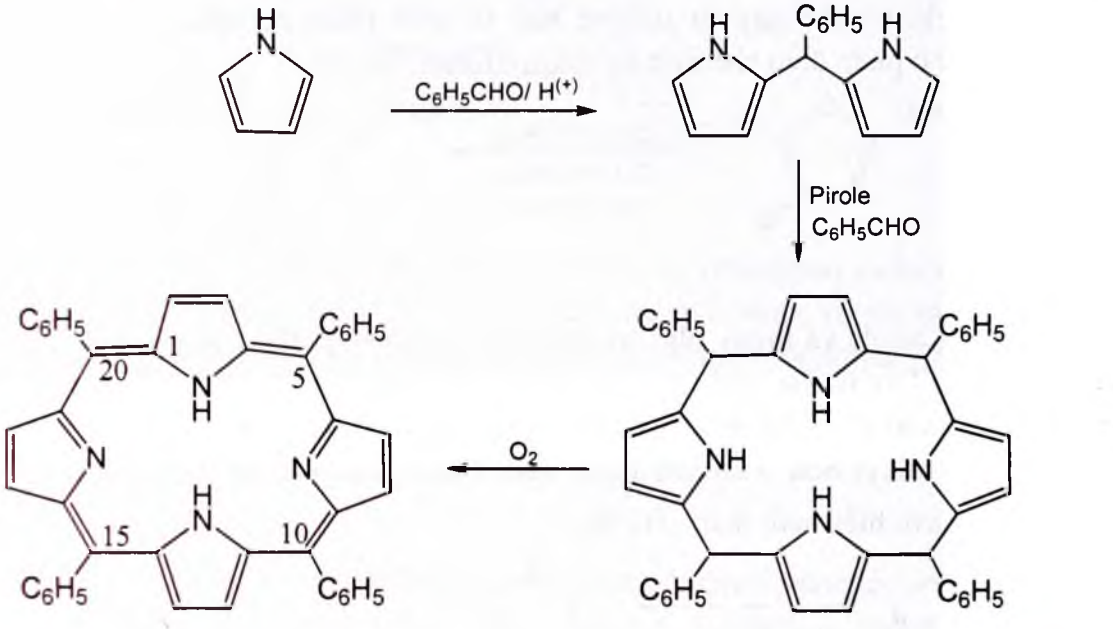
Pirole ngưng tụ với các anđehit aliphatic cho polime. Nếu trong vòng pirole có nhóm thế hút electron thì có thể thực hiện phản ứng ngưng tụ tạo ra dẫn xuất của đipirylmetan. Thí dụ:



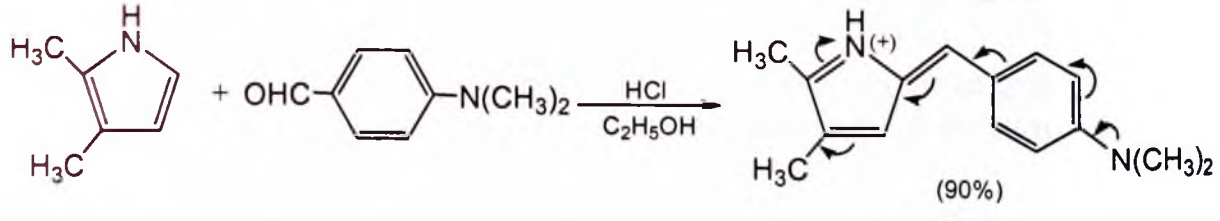
Trong môi trường axit, pirole tác dụng với axeton sinh ra một "tetrame" dạng vòng (một porphirinogen). Trong phản ứng này cũng sinh ra đipirylmetan như một chất trung gian không bền:



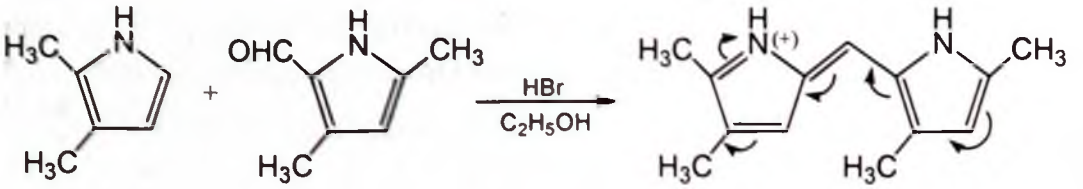
Tương tự axeton, benzanđehit cũng ngưng tụ với pirole sinh ra một porphirinogen, sản phẩm này lại bị oxi hoá bởi oxigen không khí sinh ra 5,10,15,20-tetraphenylporphirin:



Vòng pirole có phản ứng màu với *p*-đimetylaminobenzanđehit trong môi trường axit (cho màu đỏ tía) gọi là phản ứng *Ehrlich*. Về thực chất, đây là một kiểu phản ứng ngưng tụ với anđehit thơm tạo ra cation liên hợp có màu:

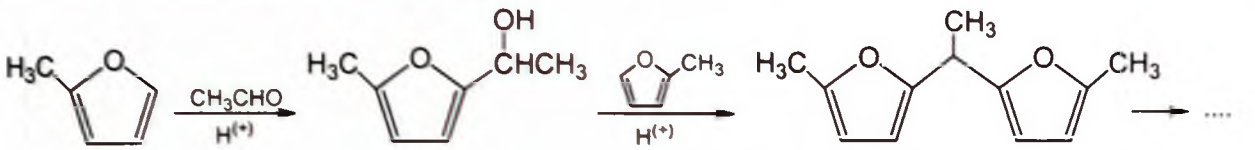


Tương tự phản ứng *Ehrlich*, 3,5-đimetylpirole-2-cacbanđehit tác dụng với 2,3-đimetylpirole trong môi trường axit sinh ra cation đipirometen, cơ sở để tổng hợp porphirin:

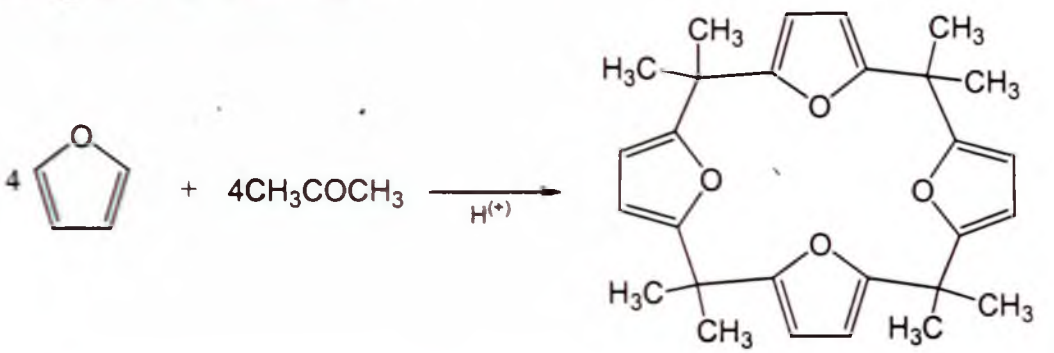


b) *Furan*

Trong môi trường axit, 2-metylfuran ngưng tụ với anđehit thoạt tiên sinh ra dẫn xuất của ancol furfurylic thường không phân lập được mà chuyển hoá ngay thành đifurylmetan, rồi sau đó có thể chuyển thành polime:

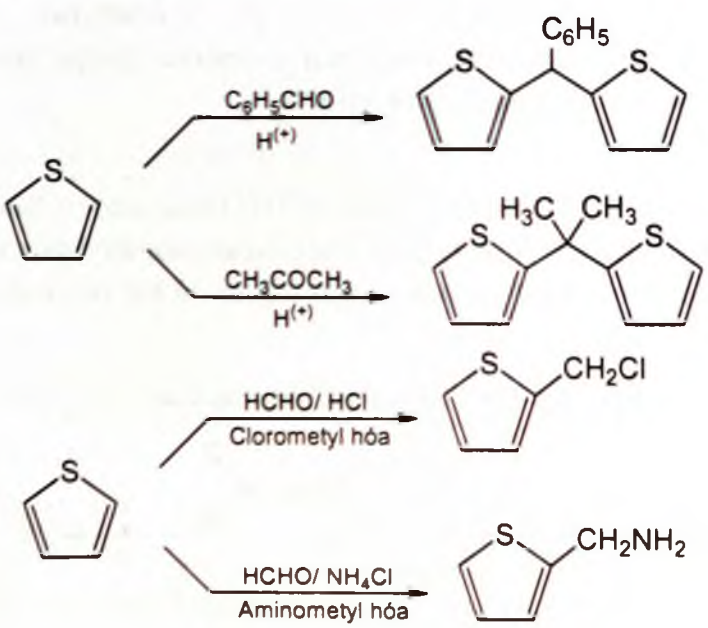


Tương tự pirole, furan tác dụng với axeton có chất xúc tác axit sinh ra "tetrame" có cấu tạo tương tự một porphirinogen:

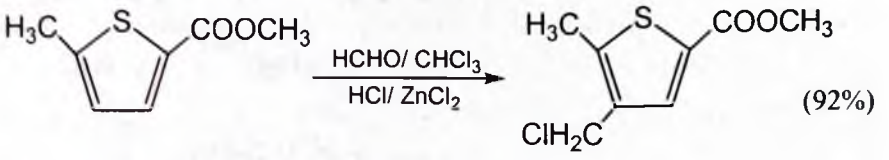


c) *Thiophen*

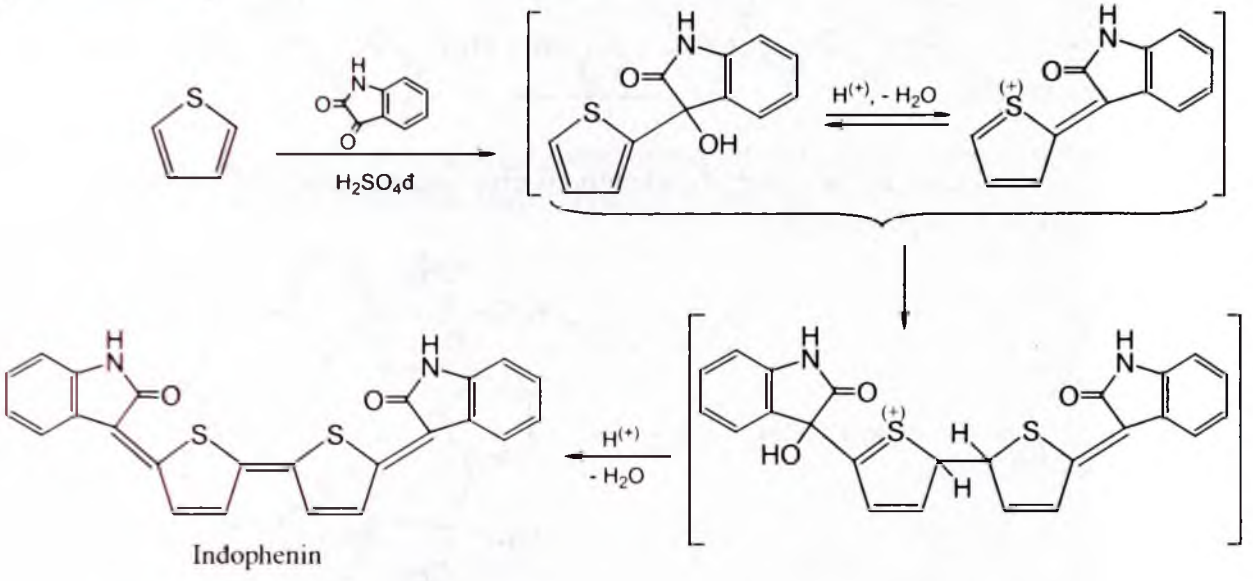
Ngoài các phản ứng tương tự furan tạo thành đithienylmetan khi tác dụng với benzanđehit và axeton, thiophen còn tham gia các phản ứng clorometyl hoá và aminometyl hoá:



Khi có mặt $ZnCl_2$, phản ứng clorometyl hoá có thể xảy ra với thiophen chứa nhóm thế hút electron và còn hướng vào vị trí β nếu các vị trí α đã bị chiếm. Thí dụ:



Trước đây, để nhận ra sự có mặt của thiophen lẫn trong benzen người ta dùng isatin và axit sunfuric, nếu có thiophen sẽ xuất hiện màu xanh sẫm của inđophenin (một hỗn hợp gồm nhiều đồng phân hình học). Phản ứng xảy ra như sau:

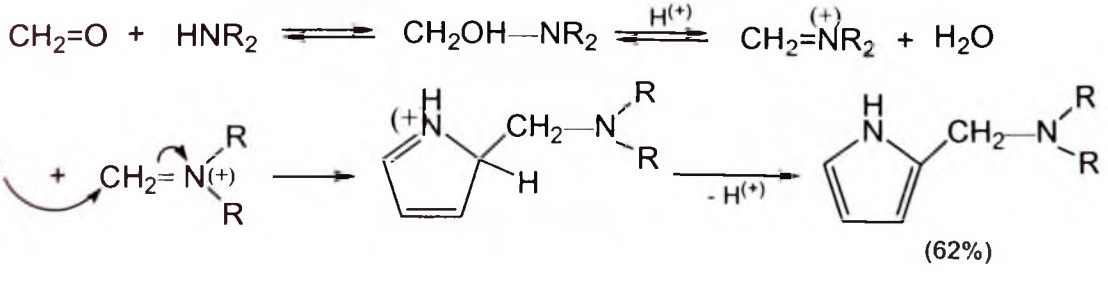


7.1.2.10 Phản ứng ngưng tụ với ion imini

Ion imini hay ion imoni có công thức chung $CH_2=N^{(+)}R_2$ là tác nhân electrophin mạnh, có thể sinh ra *in situ* trong phản ứng hoặc được điều chế sẵn ở dạng muối như $CH_2=N^{(+)}(CH_3)_2\ CF_3COO^{(-)}$, $CH_2=N^{(+)}(C_3H_7)_2\ ClO_4^{(-)}$... Hợp chất đimetyl(metylen)amoni iođua $CH_2=N^{(+)}(CH_3)_2I^{(-)}$ có tên thường dùng là muối *Eschenmoser*. Trong các phản ứng *Mannich* giữa formanđehit (hoặc đồng đẳng thấp), amoniac (hoặc amin đơn giản) và hợp chất có hiđrogen linh động, ion imini sinh ra *in situ*.

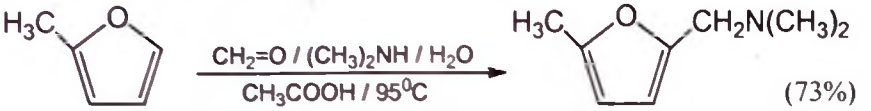
a) *Pirole*

Pirole tác dụng với formalin (dung dịch HCHO trong nước), amoniac hoặc amin, có mặt axit yếu như CH_3COOH sinh ra dẫn xuất 2-(aminometyl)pirole. Đó là phản ứng *Mannich*, thực chất là phản ứng electrophin giữa pirole và ion imini sinh ra *in situ* theo cơ chế sau:

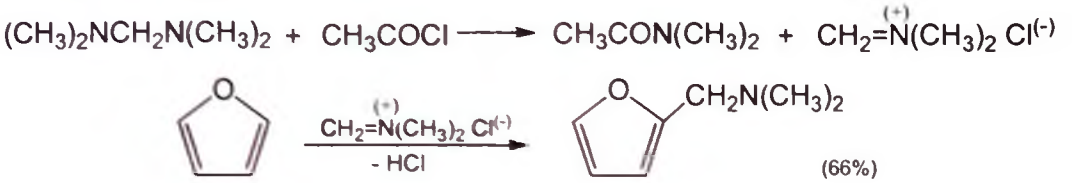


b) *Furan*

Bản thân furan không tham gia phản ứng *Mannich*, trong khi các monoankylfuran lại phản ứng bình thường. Thí dụ:

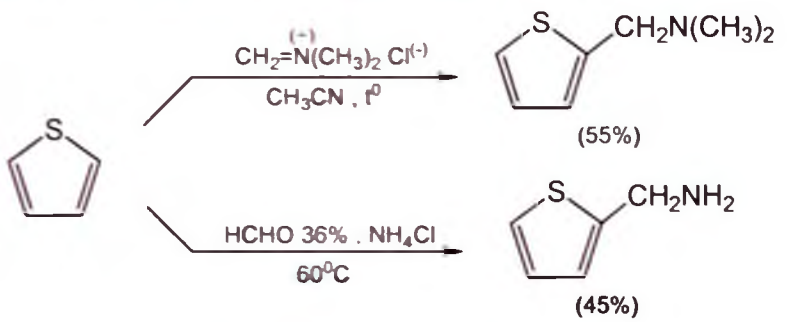


Tuy nhiên, furan có thể tác dụng với muối imini điều chế từ axetyl clorua và dẫn xuất của điaminometan:



c) *Thiophen*

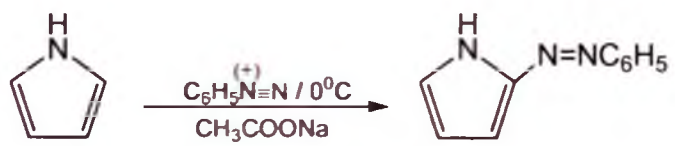
Thiophen có thể tham gia phản ứng với muối imini clorua được điều chế sẵn, và cả phản ứng *Mannich* với formanđehit và amoni clorua:



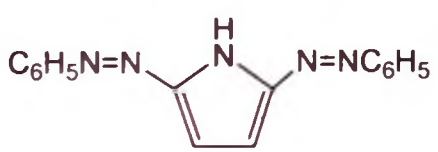
7.1.2.11 Phản ứng với muối điazoni

a) *Pirole*

Nhờ có khả năng phản ứng cao, pirole tham gia phản ứng ghép ở vị trí 2 với ion benzenđiazoni:



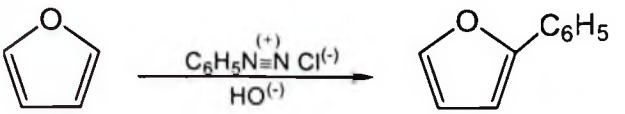
Phản ứng này được xúc tiến bởi môi trường bazơ. Thực nghiệm cho thấy phản ứng ở pH 10 xảy ra nhanh hơn ở pH 8 chừng 10^8 lần. Trong môi trường bazơ mạnh, phản ứng còn sinh ra hợp chất 2,5-bisazo:



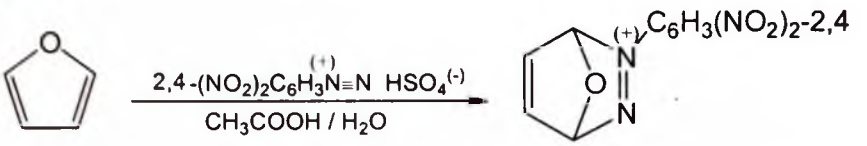
b) *Furan*

Furan có phản ứng với muối điazoni nhưng không cho sản phẩm ghép như pirole.

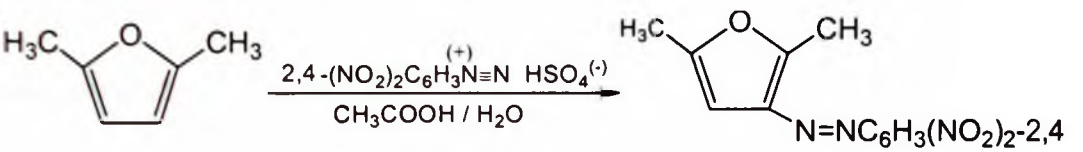
Trong môi trường bazơ, furan tác dụng với các muối điazoni sinh ra 2-arylfuran. Đó là phản ứng theo cơ chế gốc:



Trong môi trường axit axetic, furan tác dụng với 2,4-đinitrobenzenđiazoni theo kiểu cộng đóng vòng:

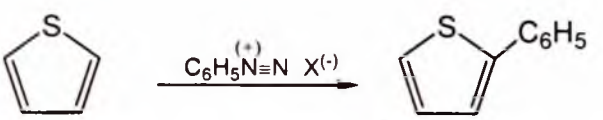


Trong điều kiện đó, nếu thay furan bằng 2,5-đimetylfuran, ta sẽ thu được sản phẩm thay thế là hợp chất azo:

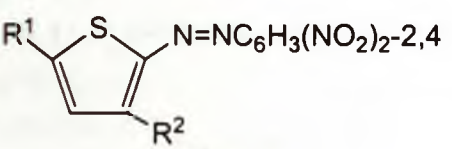


c) *Thiophen*

Do khả năng phản ứng tương đối kém, thiophen không tham gia phản ứng ghép tạo thành hợp chất azo như pirole, mà chỉ có phản ứng aryl hoá sinh ra 2-arylthiophen với hiệu suất thấp:



Khác với thiophen và các monometylthiophen, 2-*tert*-butyl, 2-phenyl- và 2,4-đimetylthiophen lại tác dụng được với 2,4-đinitrobenzenđiazoni sinh ra hợp chất azo tương ứng:



$R^1 = t\text{-}C_4H_9$; $R^2 = H$
$R^1 = C_6H_5$; $R^2 = H$
$R^1 = R^2 = CH_3$

7.1.3 Các phản ứng khác ở dị vòng

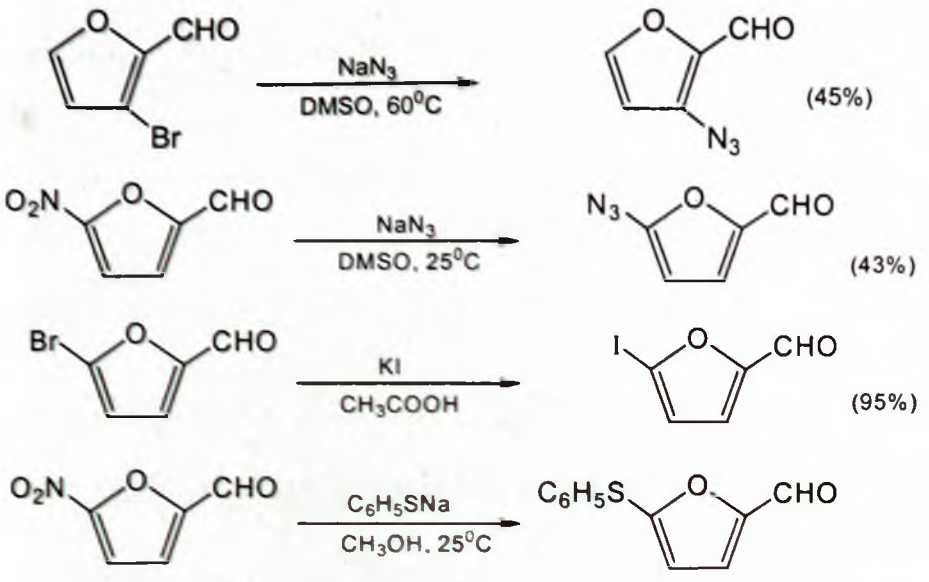
7.1.3.1 Phản ứng với tác nhân nucleophin

a) *Pirole*

Pirole và các dẫn xuất nói chung không tác dụng với các tác nhân nucleophin, ngoại trừ trường hợp chứa nhiều nhóm thế hút electron mạnh và trường hợp tác dụng của các hợp chất cơ lithi và cơ magie đã được đề cập đến ở trên.

b) *Furan*

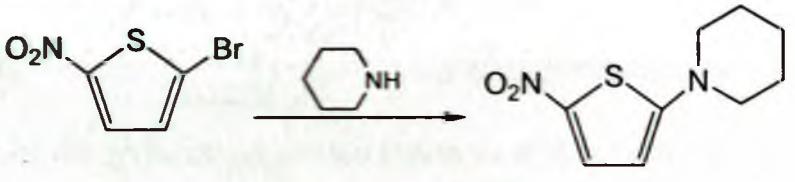
Furan cũng không tác dụng với các tác nhân nucleophin, ngoại trừ trường hợp các hợp chất cơ lithi (tạo thành 2-lithiofuran) và phản ứng thế một số nhóm hút electron có sẵn trong vòng. Thí dụ:



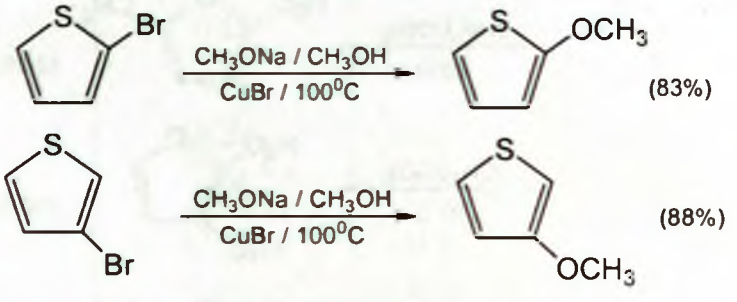
c) *Thiophen*

Ngoài phản ứng với butyllithi, thiophen tác dụng với một số amiđua kiềm NaNRR', trong đó NRR' là đietylamino, piperiđino, morpholino,...

Các halothiophen khó phản ứng với các tác nhân nucleophin, khó hơn cả dẫn xuất tương ứng của benzen ít nhất là 100 lần. Phản ứng dễ xảy ra hơn khi trong vòng có thêm nhóm thế hút electron như $-NO_2$. Thí dụ:



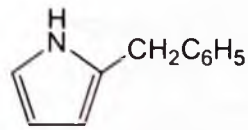
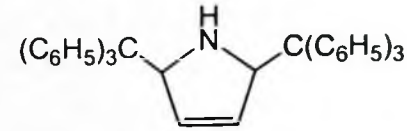
2-Bromo- và 3-bromothiophen cũng có thể tác dụng với CH_3ONa nếu có CuBr xúc tác:



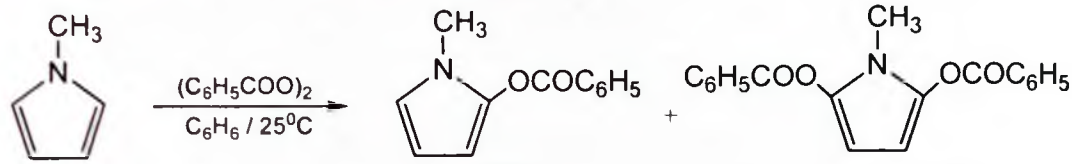
7.1.3.2 Phản ứng với gốc tự do và cacben

a) *Phản ứng với gốc tự do*

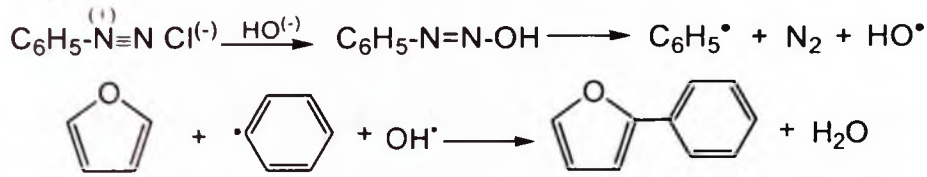
Pirole, furan và thiophen phản ứng với gốc tự do thường ưu tiên vào vị trí 2. Chẳng hạn, phản ứng của pirole với gốc benzyl cho sản phẩm thế 2-benzylpirole, với gốc trityl cho sản phẩm cộng hai gốc vào các vị trí 2 và 5:

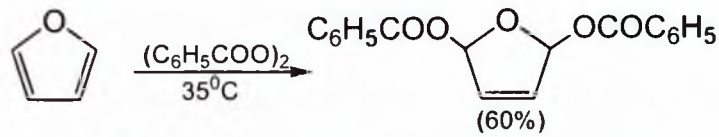
N-Metylpirole tác dụng với gốc benzoyloxi sinh ra từ benzoyl peroxit cho hỗn hợp gồm 2-benzoyloxi- và 2,5-đibenzoyloxipirole:



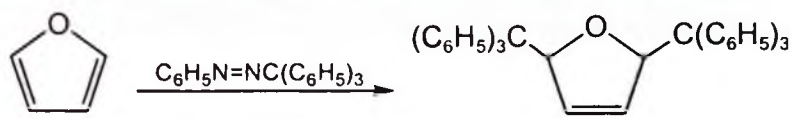
Như đã nêu (7.1.2.11b) phản ứng aryl hoá furan bằng muối điazoni xảy ra ở vị trí 2 và theo cơ chế gốc:



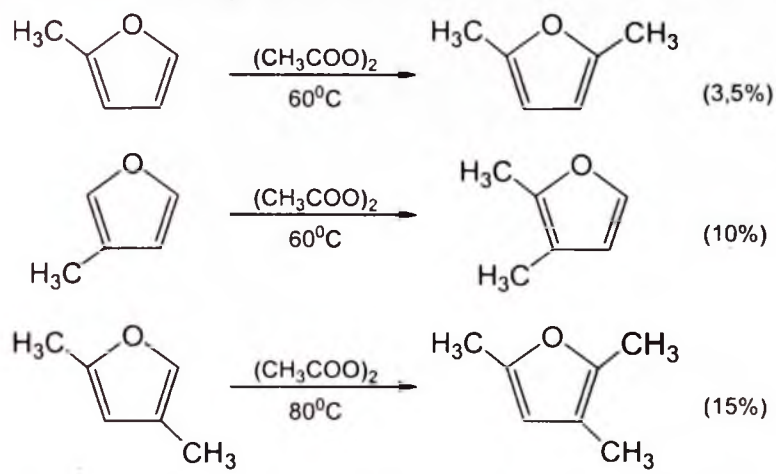
Phản ứng của furan với benzoyl peroxit là một phản ứng cộng gốc:



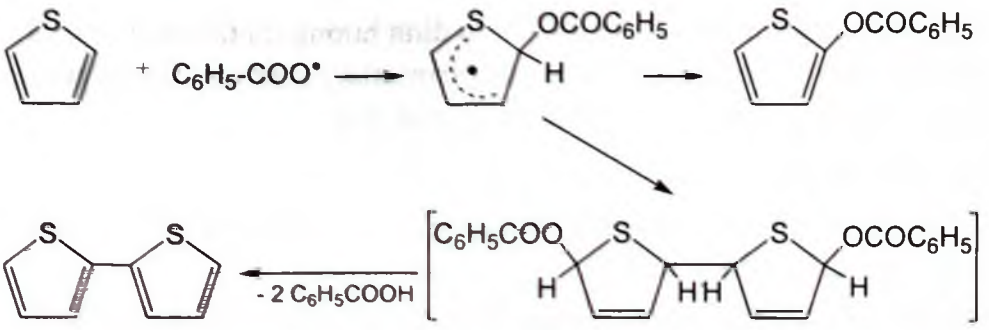
Tương tự như vậy là phản ứng của furan với phenylazotriphenylmetan:



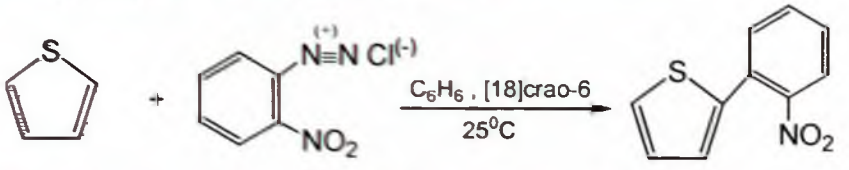
Trong khi đó, gốc metyl sinh ra từ axetyl peroxit lại tác dụng với các metylfuran theo phản ứng thế, tuy hiệu suất rất thấp. Thí dụ:



Thiophen tác dụng với benzoyl peroxit đun nóng cho hỗn hợp phức tạp các sản phẩm, trong đó chỉ có 3% là sản phẩm phenyl hoá và những lượng đáng kể dẫn xuất 2-benzoyloxi cùng với 2,2'-bithienyl sinh ra theo cơ chế sau:



Đáng chú ý và có ý nghĩa lí thú là phản ứng aryl hoá theo *Gomberg-Bachmann-Hey* được thực hiện trong dung môi không nước, có mặt ete [18]crao-6:



Nghiên cứu phản ứng phenyl hoá bằng gốc phenyl sinh ra từ muối benzenđiazoni cho thấy rằng thiophen phản ứng nhanh hơn benzen 2,6 lần song lại chậm hơn furan 4,7 lần. Yếu tố tốc độ phần cho các vị trí 2 và 3 của thiophen lần lượt là 7,25 và 0,5; điều đó chứng tỏ phản ứng ở vị trí 2 được ưu tiên cao hơn hẳn vị trí 3. Nhóm thế hút electron ở gốc phenyl làm tăng khả năng phản ứng, còn nhóm thế đẩy electron gây hiệu ứng ngược lại. Ảnh hưởng của nhóm thế tuân theo quy luật *Hammett* với ρ bằng +0,22.

Nhóm thế ở vòng thiophen cũng có ảnh hưởng đến khả năng phản ứng và hướng thế (xem Bảng 7-1).

Bảng 7-1 Tốc độ tương đối và % sản phẩm phenyl hoá thiophen chứa nhóm thế Y

Y	*k* tương đối	Tỉ lệ % sản phẩm đồng phân			
		2-	3-	4-	5-
H	(1,0)				
2-CH_3	1,08	-	16,6	4,0	79,4
2-Br	0,61	-	30,1	4,6	65,3
2-SCH_3	1,56	-	26,5	1,6	71,9
2-$COOCH_3$	2,26	-	49,7	2,0	48,3
2-NO_2	6,06	-	76,9	~ 0	23,1
3-CH_3	2,26	68,6	-	6,4	25,0
3-Br	1,67	80,8	-	1,5	17,7
3-SCH_3	3,25	83,0	-	6,4	10,6
3-$COOCH_3$	1,78	84,8	-	~ 0	15,2
3-NO_2	1,91	99,0	-	~ 0	1,0

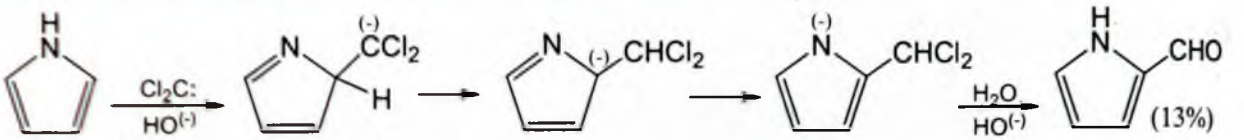
Các số liệu ở bảng cho thấy, khi ở vị trí 2 các nhóm thế *+C* định hướng ưu tiên vào vị trí 5, còn các nhóm thế *-C* định hướng vào vị trí 3.

Trong khi đó các nhóm thế ở vị trí 3 luôn định hướng ưu tiên vào vị trí 2, bất kể bản chất electron của chúng. Có lẽ độ bền của sản phẩm trung gian với cấu tạo tương tự phức σ đã đóng vai trò quan trọng trong sự định hướng phản ứng.

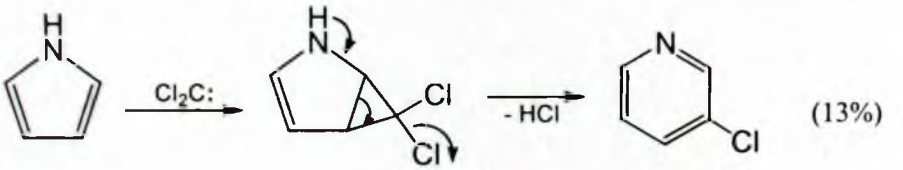
b) *Phản ứng với cacben*

Pirole tác dụng với điclorocacben theo cơ chế khác nhau và sinh ra những sản phẩm khác nhau tùy theo điều kiện phản ứng.

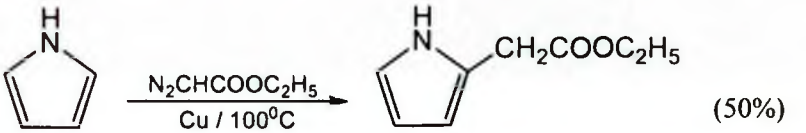
Trong môi trường bazơ mạnh, điclorocacben sinh ra từ $CHCl_3$ và KOH sẽ tác dụng theo kiểu phản ứng *Reimer-Tiemann* cho pirole-2-cacbanđehit:



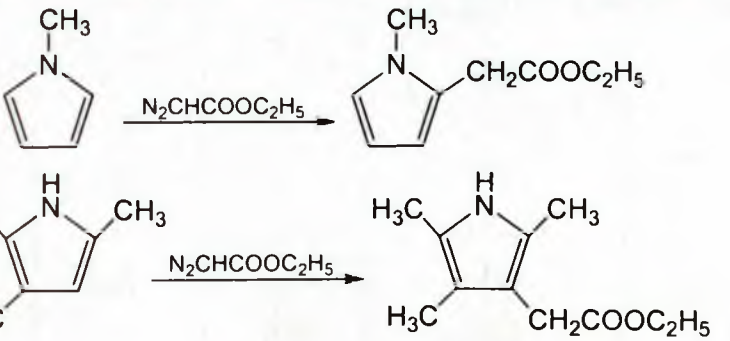
Trong môi trường bazơ yếu, điclorocacben sinh ra bằng cách đun nóng CCl_3COONa trong dung môi phi proton, sẽ cộng đóng vòng vào liên kết bội sau đó mở vòng sinh ra 3-cloropiriđin:



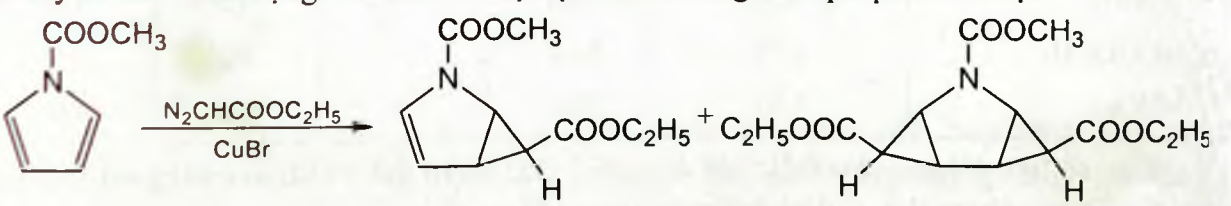
Cacben sinh ra từ etyl điazoaxetat có mặt đồng làm xúc tác, tác đụng với pirole cho sản phẩm thế ở vị trí 2:



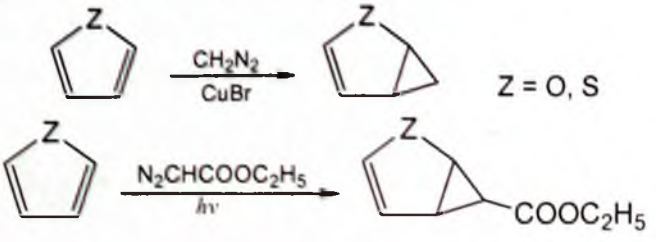
Phản ứng tương tự xảy ra đối với 1-metylpirole và 2,3,5-trimetylpirole:



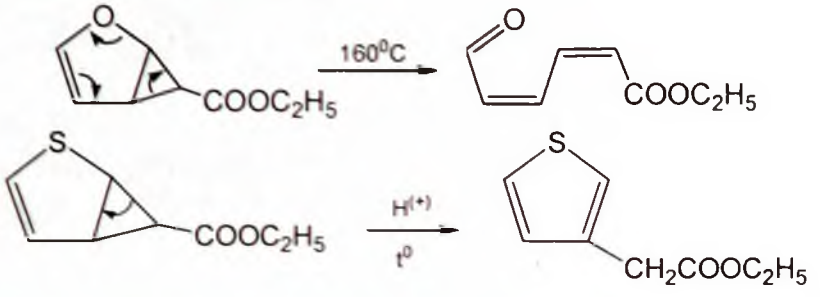
Tuy nhiên, nếu ở nguyên tử nitrogen của pirole có nhóm thế hút electron, phản ứng lại xảy ra theo kiểu cộng vào liên kết bội tạo thành vòng xiclopropan. Thí dụ:



Furan và thiophen giống nhau ở phản ứng với cacben sinh ra từ điazometan và từ etyl điazoxetat. Đó là các phản ứng cộng tạo vòng xiclopropan:



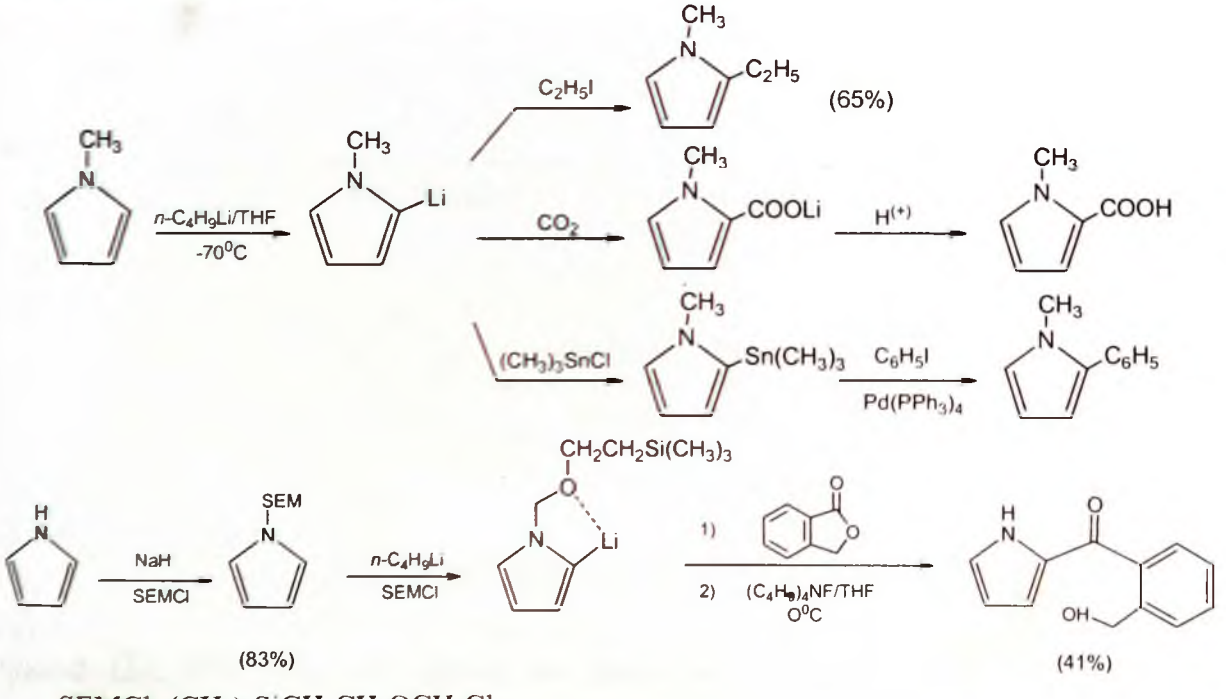
Các este chứa vòng xiclopropan sinh ra ở trên có thể được chuyển hoá theo những hướng mở vòng khác nhau. Thí dụ:



7.1.3.3 Phản ứng tạo thành và chuyển hoá hợp chất cơ kim. Phản ứng được xúc tác bởi paladi

a) *Pirole*

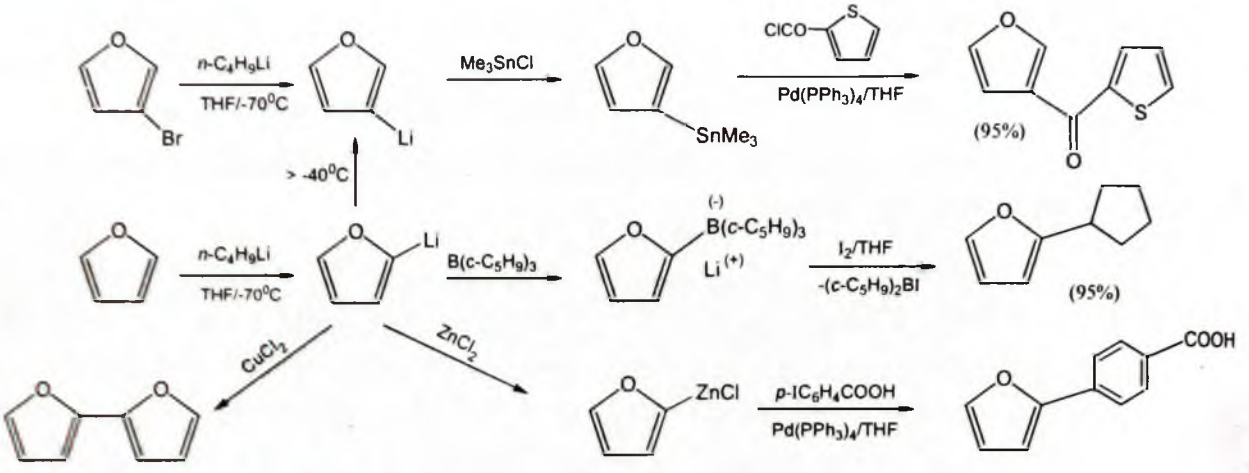
Như đã biết (7.1.1.1), *n*-butyllithi tác dụng với N-H linh động của vòng pirole tạo thành NLi có khả năng phản ứng cao. Nếu NH đã bị "khoá", phản ứng lithio hoá xảy ra ở vị trí 2; sản phẩm sinh ra có thể tác dụng với một chất electrophin và các phản ứng "ghép nối" nhờ chất xúc tác paladi. Thí dụ:



SEMCl: $(CH_3)_3SiCH_2CH_2OCH_2Cl$

b) *Furan*

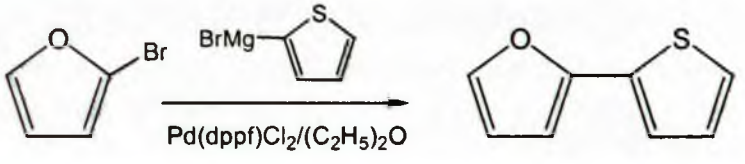
n-Butyllithi tấn công vòng furan ở -78^{0}C cũng ưu tiên vào vị trí 2. Ở ≥-40^{0}C dẫn xuất 2-lithio chuyển hoá thành đồng phân 3-lithio (thường điều chế từ 3-bromofuran); cả hai sản phẩm này đều tham gia các chuyển hoá khác nhau như sơ đồ dưới đây:



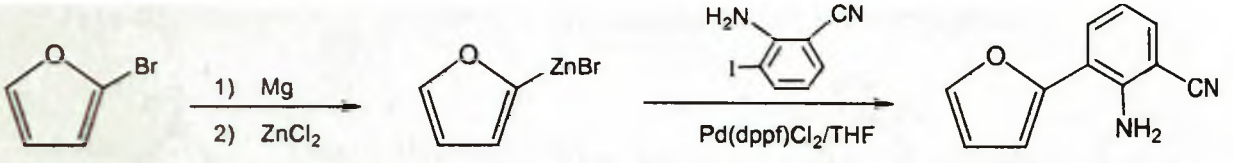
c-C_5H_9 = xiclopentyl.

Nhờ chất xúc tác paladi, các phản ứng "ghép nối" với vòng furan có thể xảy ra mà không cần đi qua dẫn xuất lithio. Thí dụ :

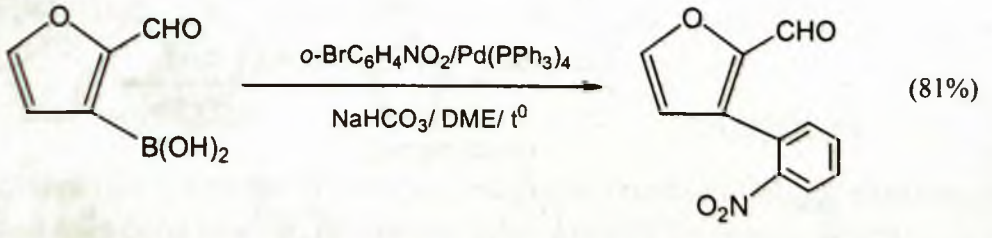
Phản ứng *Kumada:*



Phản ứng *Negishi:*



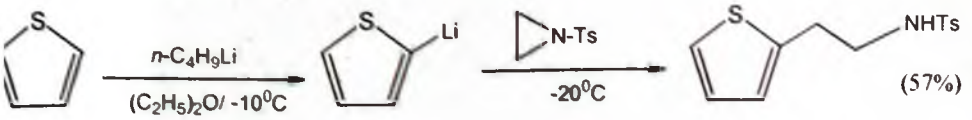
Phản ứng *Suzuki :*

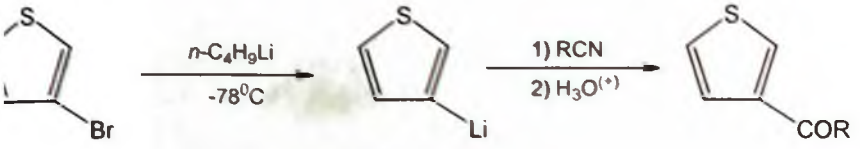


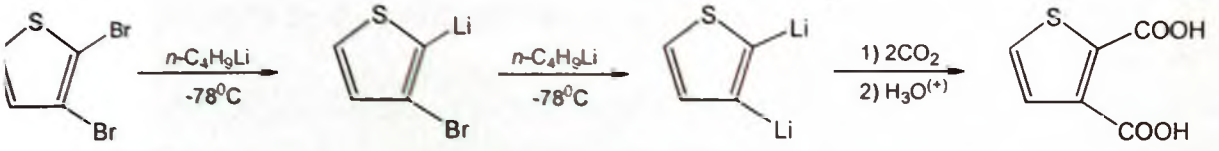
dppf = 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen ; DME = đimetoxietan.

c) *Thiophen*

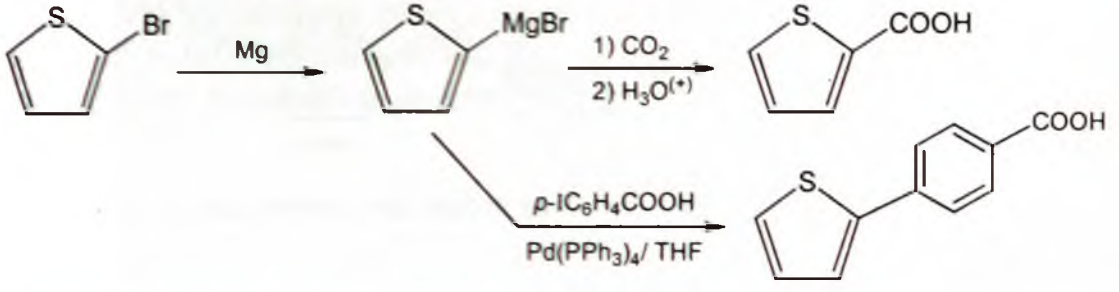
Tương tự furan, thiophen tác dụng với *n*-butyllithi cho dẫn xuất 2-lithio. Bromothiophen với *n*-butyllithi cho dẫn xuất lithio tương ứng. Các hợp chất cơ lithi sinh ra tham gia nhiều phản ứng khác nhau. Thí dụ :



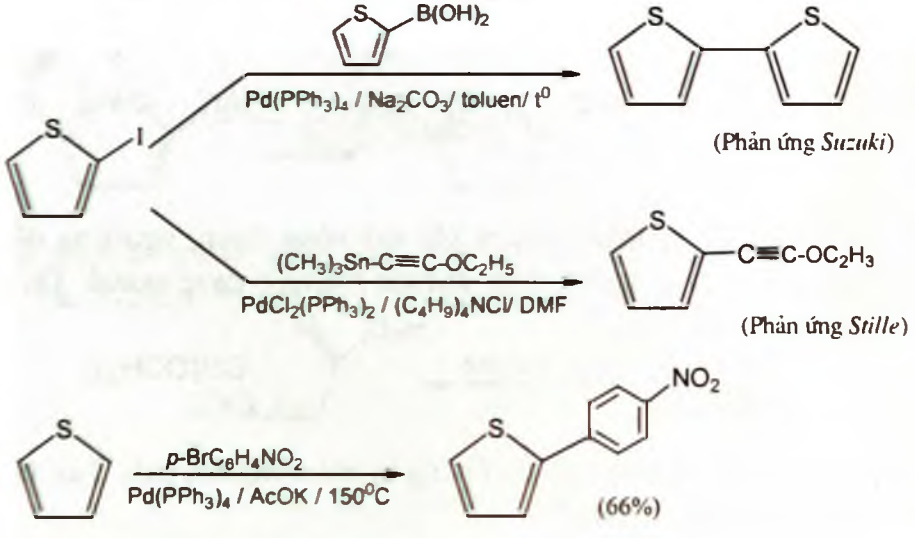




Halothiophen có thể tạo hợp chất cơ magie dùng trong tổng hợp hữu cơ, bao gồm cả c phản ứng "ghép nối" nhờ chất xúc tác paladi. Thí dụ :



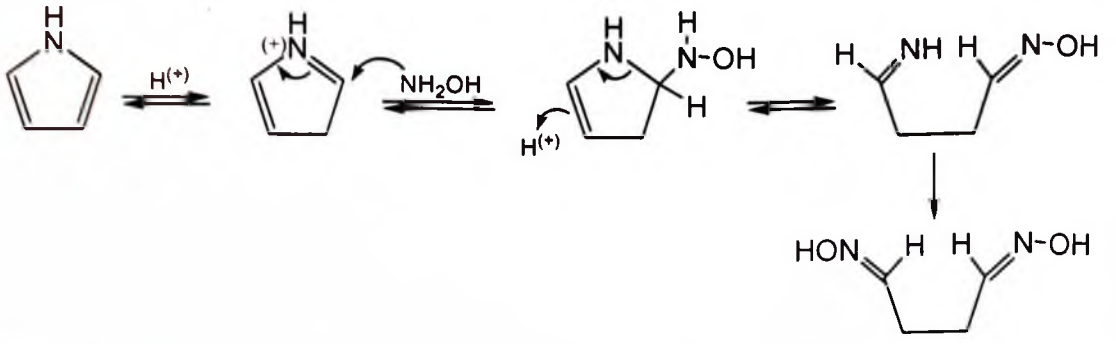
Ngoài ra, halothiophen và chính thiophen còn trực tiếp tham gia nhiều phản ứng hép nối" khác được xúc tác bởi paladi. Thí dụ :



1.3.4 Phản ứng mở vòng

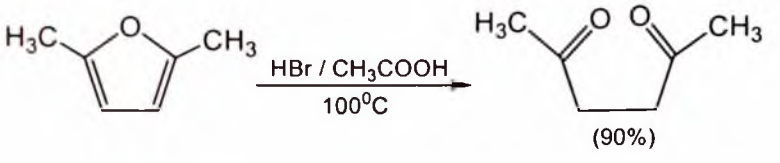
Trong khi vòng furan dễ bị mở trong axit thì vòng thiophen lại tương đối bền, còn ng pirole có khả năng phản ứng trung gian giữa hai dị vòng trên.

Pirole tác dụng với hiđroxylamin và axit clohiđric sinh ra đioxim của sucxinanđehit với ệu suất trung bình (51%). Cơ chế của phản ứng:



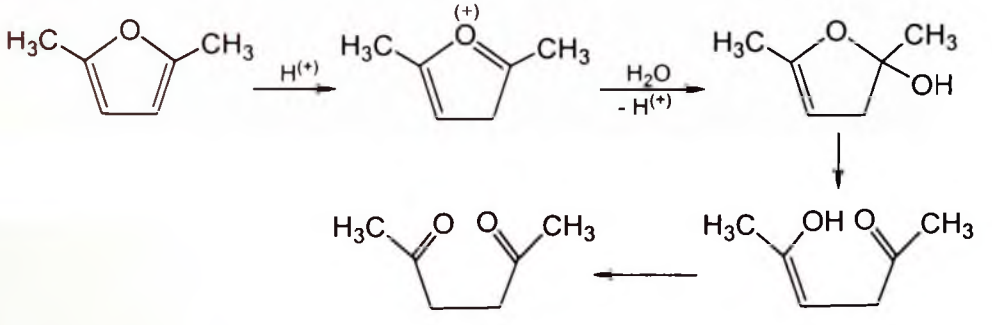
Phản ứng mở vòng tương tự cũng xảy ra khi thay hiđroxylamin bằng phenylhiđrazin hoặc 2,4-đinitrophenylhiđrazin.

b) *Furan* và các ankylfuran dễ bị mở vòng trong axit sinh ra hợp chất 1,4-đicacbonyl. Không thể điều chế trực tiếp sucxinanđehit (butan-1,4-đial) từ chính furan vì anđehit này không bền trong điều kiện thủy phân furan. Trái lại, có thể điều chế đixeton từ 2,5-điankylfuran. Thí dụ:

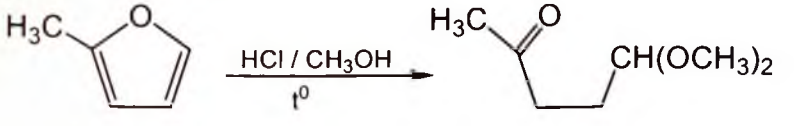


(90%)

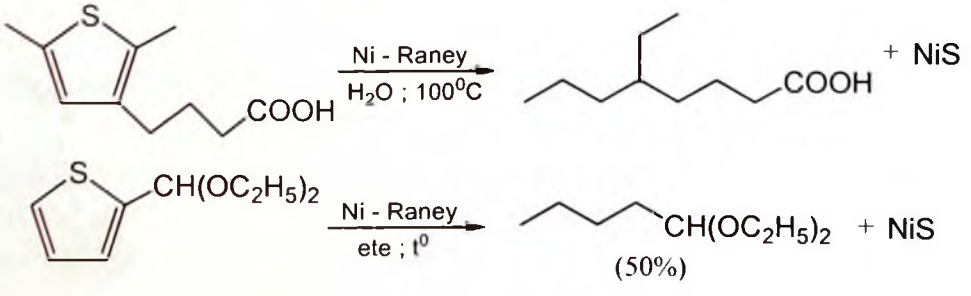
Phản ứng mở vòng bắt đầu bằng giai đoạn proton hoá, cation sinh ra sẽ tác dụng với nước theo sơ đồ sau:



Để bảo vệ nhóm chức anđehit sinh ra khi mở vòng furan, người ta tiến hành phản ứng trong ancol đơn giản, khi ấy nhóm chức anđehit tồn tại ở dạng axetal. Thí dụ:



c) *Thiophen* bền hơn pirole và furan do đó không bị mở vòng bởi axit. Tuy vậy, có thể mở vòng thiophen bằng Ni-Raney. Thí dụ:

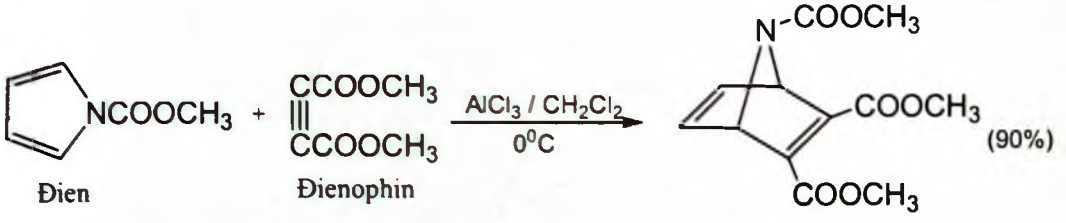


7.1.3.5 Phản ứng perixiclic

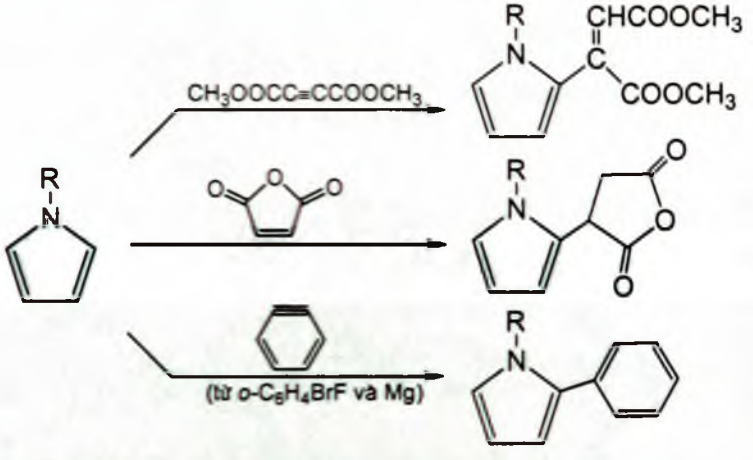
Trong số ba dị vòng đang được khảo sát, furan có khả năng cộng-đóng vòng cao nhất và kém nhất là thiophen.

a) *Pirole*

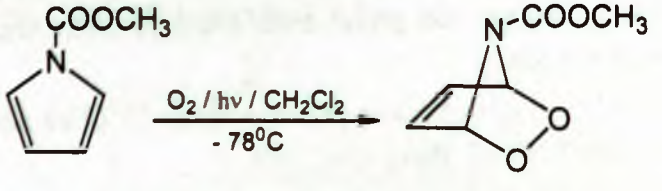
Pirole chỉ tham gia phản ứng *Diels-Alder* khi có nhóm thế hút electron (axyl, metoxicacbonyl,...) ở nguyên tử nitrogen và khi đienophin có độ hoạt động cao (thí dụ đimetyl axetilendicacboxylat, ...). Cần có chất xúc tác là một axit *Lewis* như $AlCl_3$.



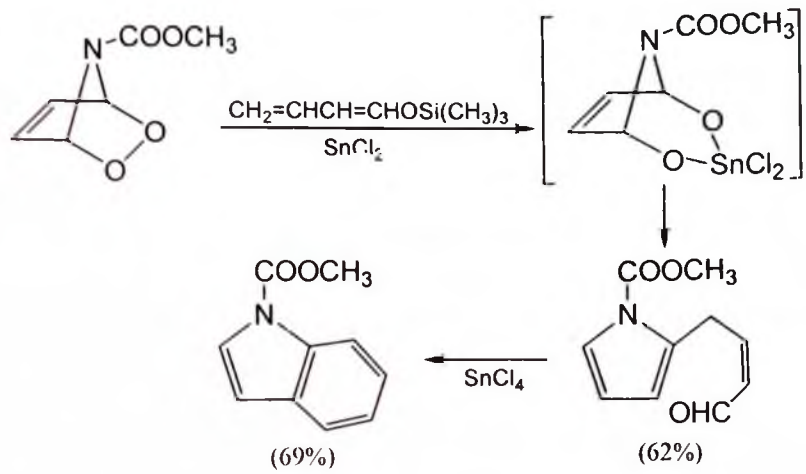
Trong điều kiện như vậy, pirole và 1-ankylpirole chỉ cho những sản phẩm thế vào vị trí α (nhờ phản ứng cộng *Michael* vào liên kết bội của tác nhân không no như đimetyl axeđilenđicacboxylat, anhiđrit maleic, benzin, ...).



Một quá trình có giá trị trong tổng hợp hữu cơ là cộng oxigen singlet (sinh ra nhờ chiếu tia UV) vào *N*-ankyl- và đặc biệt là *N*-axylpirole sinh ra 2,3-đioxa-7-azabixiclo[2.2.1] heptan:

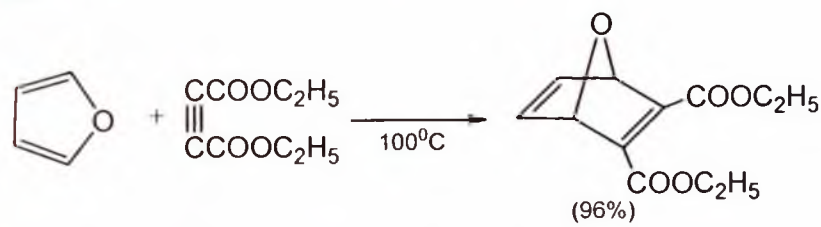


Sản phẩm cộng này tác dụng với tác nhân nucleophin như silyl enol ete có $SnCl_2$ xúc tác sinh ra dẫn xuất thế ở vị trí 2 của pirole:

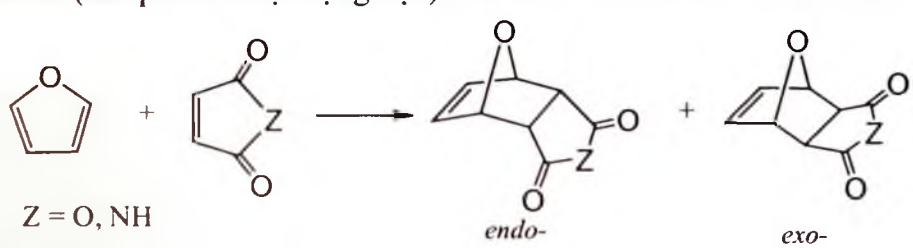


b) *Furan*

Furan tham gia phản ứng *Diels-Alder* thường với vai trò là một đien. Khi ấy, đienophin rất đa dạng có thể là đietyl axetilenđicacboxylat, anhiđrit maleic, maleimit, acrilonitrin, metyl acrilat (ZnI_2 xúc tác), đimetyl maleat và fumarat (dưới áp suất cao), benzin,.... Thí dụ:



Về mặt hoá lập thể, phản ứng perixiclic có thể cho hai đồng phân là *endo* (sản phẩm động học) và *exo* (sản phẩm nhiệt động học):

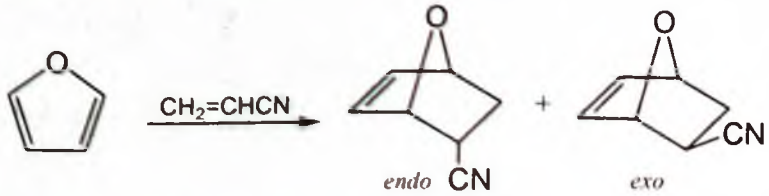


Furan phản ứng với anhiđrit maleic (Z = O) trong CH_3CN ở 40^0C lúc đầu cho một lượng nhỏ sản phẩm *endo* sau 20 phút tỉ lệ *endo* : *exo* là 1 : 1 và sau 48 giờ hầu như chỉ có sản phẩm *exo*. Tốc độ phản ứng tạo sản phẩm *endo* lớn hơn phản ứng tạo *exo* là 500 lần. Cả hai phản ứng đều thuận nghịch.

Với maleimit (Z = NH), furan cho sản phẩm *endo* ở 25^0C và sản phẩm *exo* ở 90^0C; khi đun nóng dạng *endo* chuyển thành dạng *exo*.

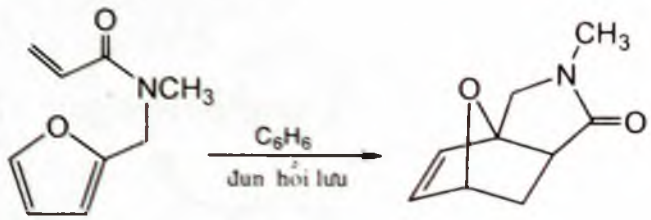
Phản ứng của furan với axit maleic lúc đầu cho sản phẩm *endo*, song sau 10 ngày tỉ lệ *endo* : *exo* đã là 1 : 1. Trong điều kiện bình thường, phản ứng của furan với axit fumaric cho hiệu suất thấp, song nếu dùng fumaroyl điclorua ClCOCH=CHCOCl thì hiệu suất sẽ cao hơn.

Furan chỉ tác dụng chậm với acrilonitrin ở nhiệt độ phòng và sinh ra hỗn hợp hai dạng *endo* và *exo*, sau 5 tuần lễ hiệu suất chỉ đạt 39% với tỉ lệ *endo* : *exo* là 61 : 39.

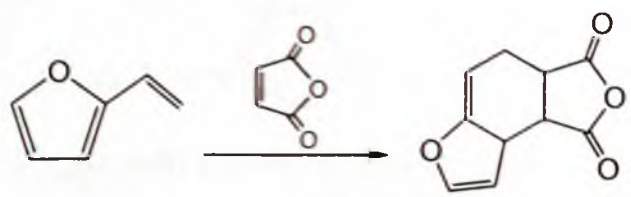


Nếu thực hiện phản ứng dưới áp suất cao, furan tác dụng với các đienophin etilenic CH_2=CH-X (X = CN, CH=O, $COCH_3$, $COOCH_3$, ...) đạt hiệu suất đều trên 50%.

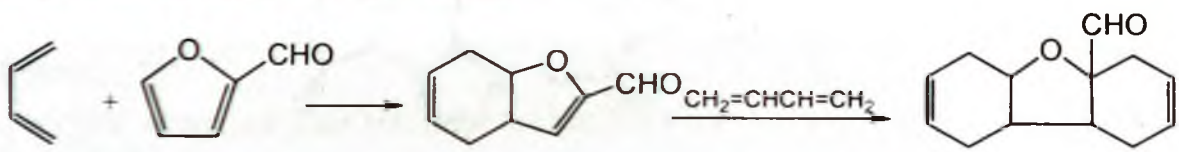
Người ta đã tìm thấy một số phản ứng *Diels-Alder* nội phân tử của furan thế, đạt hiệu suất định lượng. Thí dụ:



2-Vinylfuran biểu hiện một đien gồm liên kết bội của vòng và liên kết đôi ngoại vòng khi tác dụng với anhiđrit maleic:



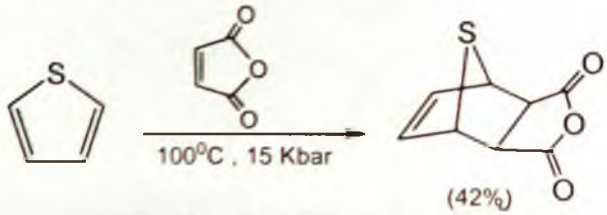
Trong trường hợp furan chứa nhóm thế hút electron, chúng có thể đóng vai trò của đienophin khi tác dụng với đien. Thí dụ:



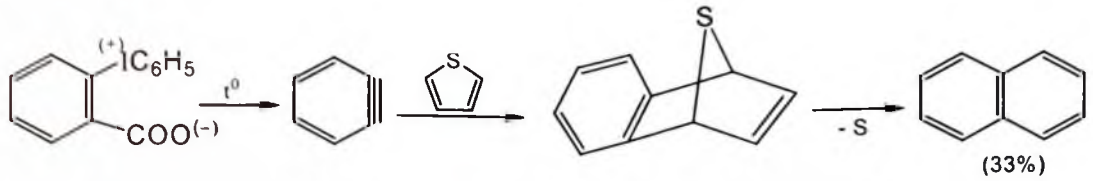
Các furan cũng tham gia phản ứng perixiclic với oxigen singlet.

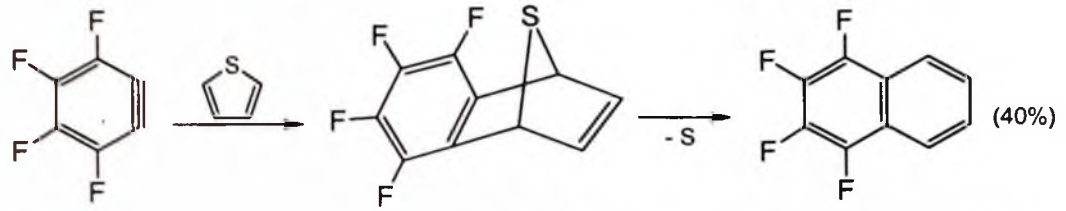
Thiophen

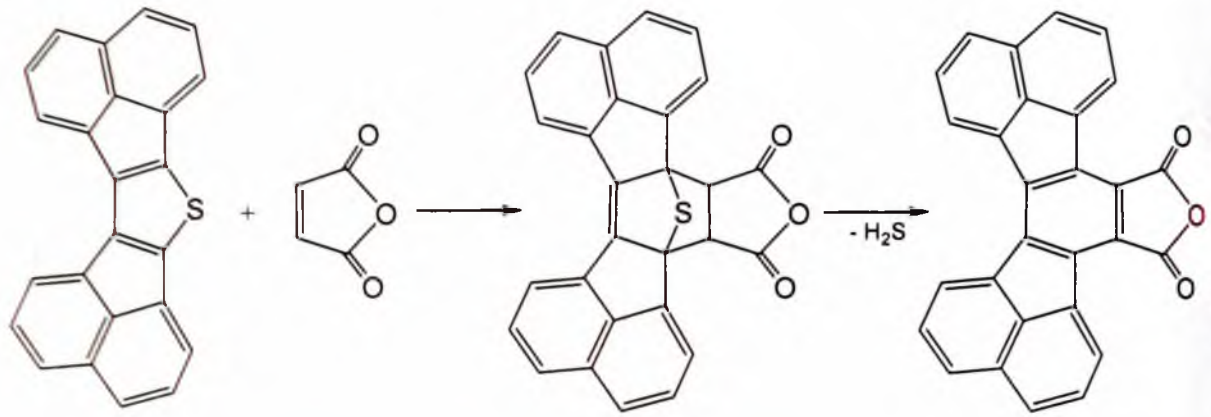
Thiophen không tác dụng với các đienophin thông thường trong điều kiện bình thường. Tuy vậy, khi đun nóng và dưới áp suất cao, thiophen tác dụng với anhiđrit maleic cho ra sản phẩm *exo* với hiệu suất trung bình:



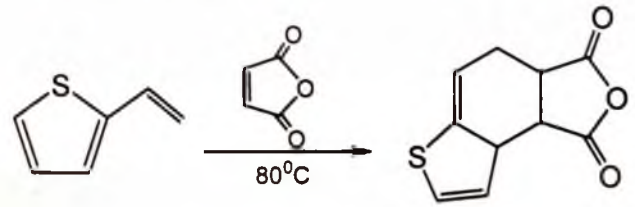
Phản ứng *Diels-Alder* đối với thiophen không những khó xảy ra mà sản phẩm thu được dễ loại bỏ lưu huỳnh trong điều kiện phản ứng:



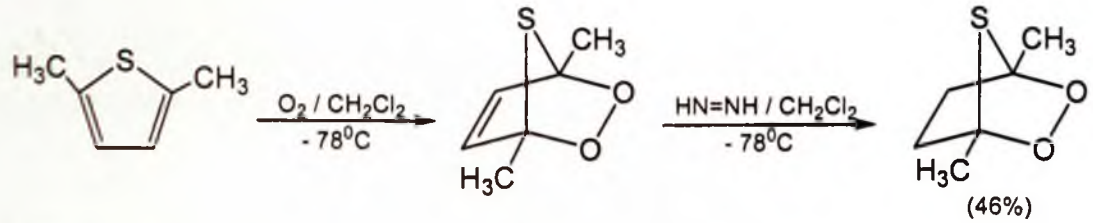




Tương tự 2-vinylfuran, 2-vinylthiophen tham gia phản ứng *Diels-Alder* với tư cách là một đien chứa một nối đôi ngoại vòng. Thí dụ:



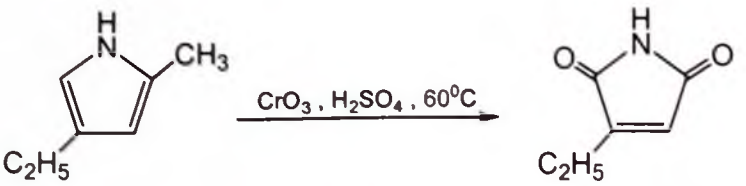
Tương tự furan và pirole, thiophen cũng có phản ứng perixiclic với oxigen singlet. Thí dụ:



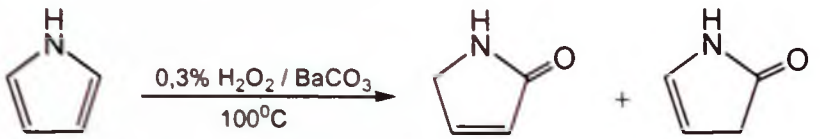
7.1.3.6 Phản ứng oxi hoá

a) *Pirole*

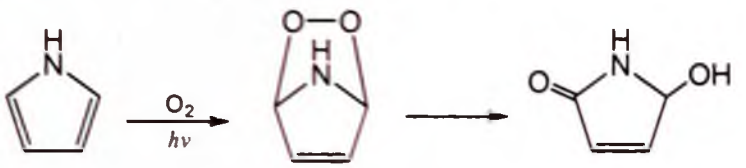
Các pirole đơn giản nói chung dễ bị các chất oxi hoá tác dụng làm mở vòng sinh ra các sản phẩm phức tạp. Ankylpirole bị oxi hoá bởi CrO_3 trong axit sunfuric cho dẫn xuất của maleimit. Thí dụ:



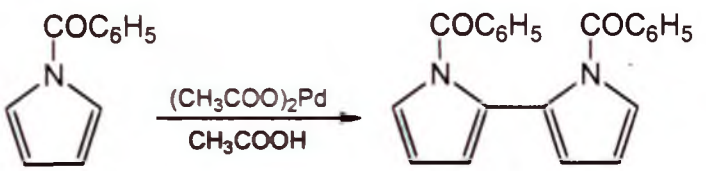
Các chất oxi hoá êm dịu như hiđrogen peroxit chuyển hoá pirole thành hỗn hợp tautome pirolin-2-on:



Phản ứng oxi hoá quang hoá của pirole với oxigen tạo thành 5-hiđroxi-Δ^3-pirolin-2-on xảy ra theo cơ chế sau:

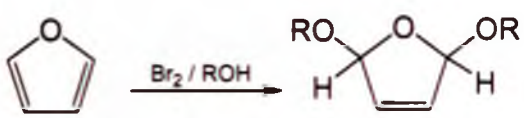


Khi có mặt muối paladi, 1-aroylpirole sẽ đime hoá cho dẫn xuất của 2,2'-bipirole. Thí dụ:

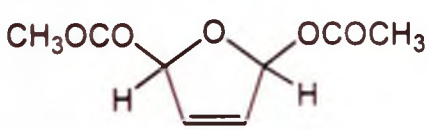


b) *Furan*

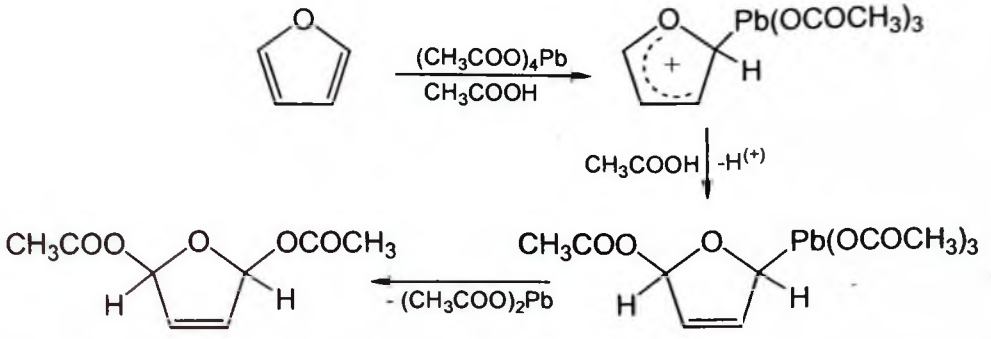
Furan bị oxi hoá điện hoá hoặc oxi hoá bằng brom trong ancol sinh ra 2,5-điankoxi-2,5-đihiđrofuran:



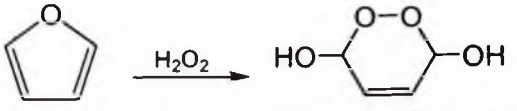
Nếu dùng chì tetraaxetat trong axit axetic để oxi hoá sẽ thu được 2,5-điaxetoxi-2,5-đihiđrofuran:



Cơ chế của phản ứng này như sau:



Oxi hoá furan bằng hiđrogen peroxit ở nhiệt độ thấp thu được một peroxit:



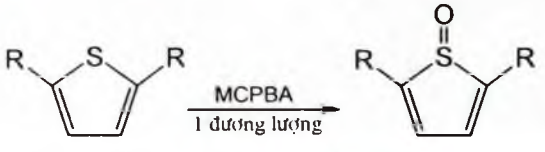
Có thể khử không hoàn toàn peroxit này thành maleanđehit.

Ozon phân-khử furan ở -60^{0}C trong cloroform sinh ra glioxal và axit formic. Các metylfuran cũng có phản ứng tương tự. Thí dụ: 2,3,4-trimetylfuran bị ozon phân cho metylglioxal, đimetylglioxal, axit formic và axit axetic.

c) *Thiophen*

Không kể phản ứng oxi hoá ở nguyên tử lưu huỳnh thì vòng thiophen tương đối bền đối với chất oxi hoá.

Oxi hoá các ankylthiophen bằng axit *meta*-cloroperbenzoic (MCPBA) cho 1-oxit (sunfoxit) với hiệu suất thấp:

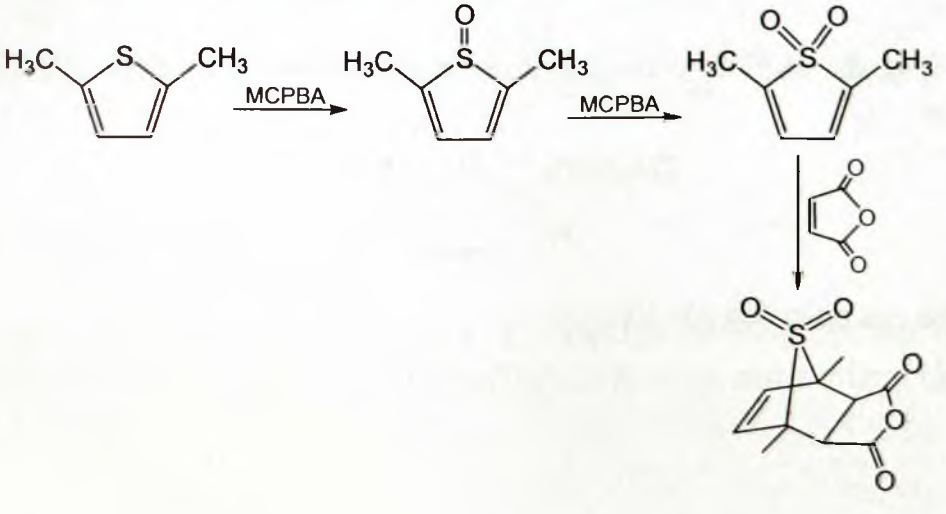


R = $C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_3$

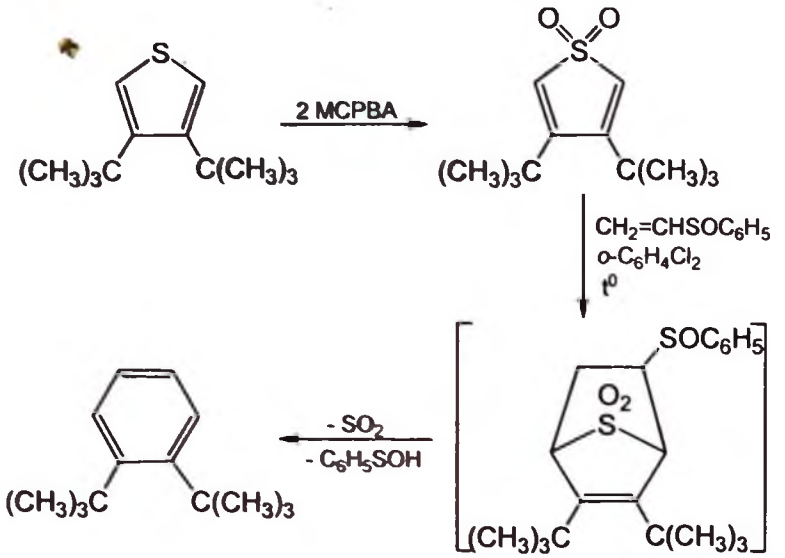
Có thể phân lập sunfoxit và xác nhận cấu tạo bằng phổ ^{1}H-NMR.

Polimetyl- và phenylthiophen có thể bị oxi hoá bởi MCPBA hoặc axit perbenzoic hoặc axit peraxetic sinh ra các 1,1-đioxit (sunfon) tương ứng.

Tuy vậy, thường thường các sunfoxit và sunfon kém bền nên chỉ phân lập được các sản phẩm cộng - đóng vòng *Diels-Alder* tương ứng. Thí dụ:



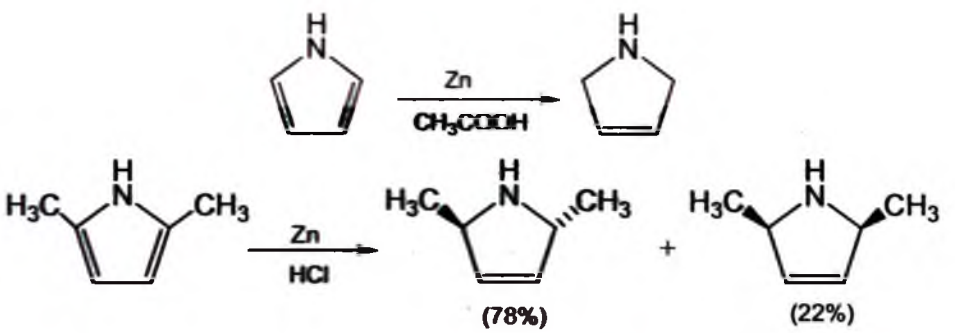
Có khi sản phẩm *Diels-Alder* không bền, người ta sẽ phân lập sản phẩm thơm hoá của nó. Thí dụ:



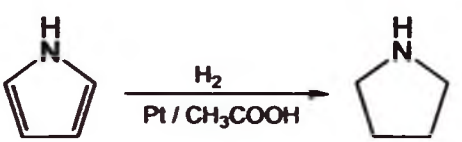
7.1.3.7 Phản ứng khử

a) *Pirole*

Pirole không bị khử bởi các chất khử nucleophin như lithi nhôm hiđrua, natri trong amoniac lỏng, natri trong etanol,... nhưng lại bị khử bởi kẽm trong axit cho Δ^3-pirolin. Thí dụ:



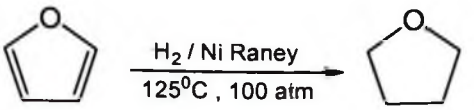
Khử pirole bằng hiđrogen trên chất xúc tác platin hoặc paladi hoặc niken Raney cho piroliđin. Thí dụ:



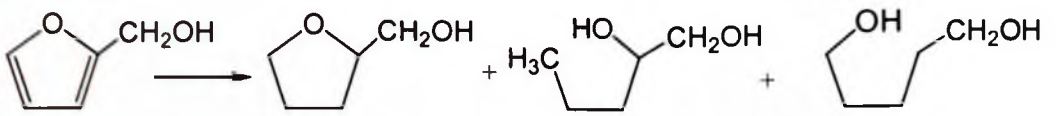
Trong phản ứng trên, nhóm thế hút electron ở vị trí 2 hoặc 3 đều cản trở sự hiđrogen hoá; trái lại nhóm aryl hoặc nhóm thế hút electron ở vị trí 1 lại làm cho phản ứng trở nên dễ dàng. Thí dụ: 1-phenylpirole bị hiđrogen hoá trên Ni Raney ở 165^0C sinh ra hỗn hợp sản phẩm gồm 1-phenylpiroliđin và 1-xiclohexylpiroliđin, song ở 200^0C thì thu được hầu như chỉ một sản phẩm là 1-xiclohexylpiroliđin.

b) *Furan*

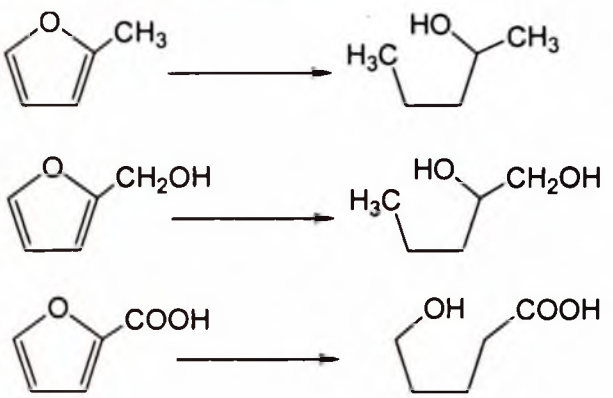
Con đường tốt nhất để khử furan thành tetrahiđrofuran là dùng Ni Raney xúc tác:



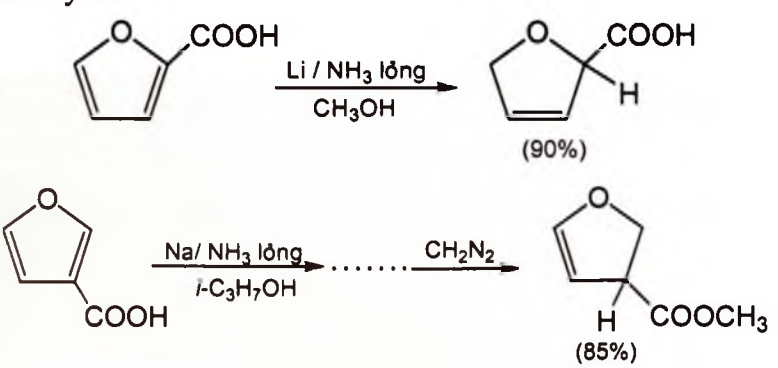
Tuy vậy, phản ứng khử này có thể làm đứt liên kết C–O sinh ra các sản phẩm mở vòng. Thí dụ:



Khi dùng chất xúc tác platin, luôn luôn xảy ra sự mở vòng, song có thể ưu tiên phân cắt liên kết 1,5- hay liên kết 1,2- tùy trường hợp:

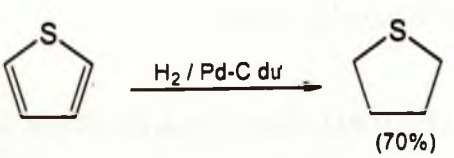


Để khử không hoàn toàn vòng furan của axit furoic, có thể dùng kim loại kiềm và amoniac lỏng. Nếu dùng lithi/amoniac lỏng có thêm metanol có thể chuyển hoá axit furoic thành axit 2,5-đihiđrofuran-2-cacboxylic với hiệu suất cao. Trong khi đó dùng natri/amoniac có thêm ancol isopropylic lại khử axit furan-3-cacboxylic thành axit 2,3-đihiđrofuran-3-cacboxylic:

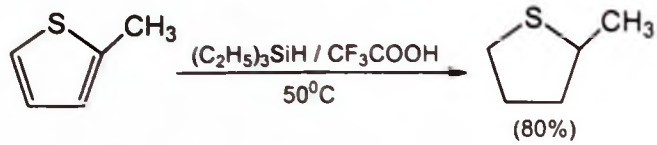


c) *Thiophen*

Khử thiophen nhờ chất xúc tác là vấn đề phức tạp vì lưu huỳnh đầu độc chất xúc tác, không những thế niken Raney lại đesunfu hoá (tách lưu huỳnh) thiophen. Tuy nhiên, nếu dùng dư chất xúc tác như molipđen, paladi,.... (không dùng niken) thì có thể khử thiophen thành thiolan. Thí dụ:



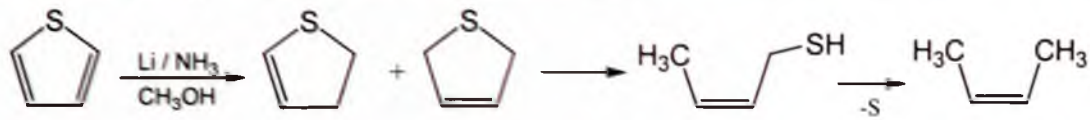
Cũng để khử hoàn toàn vòng thiophen thành vòng thiolan có thể áp dụng phương pháp gọi là "hiđrogen hoá ionic" mà thực chất là dùng phối hợp trietylsilan với axit trifluoroaxetic. Thí dụ:



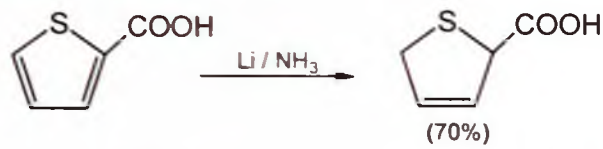
(80%)

Phản ứng khử trên cho hiệu suất cao đối với 2-ankyl-, 2,5-điankyl-, 2-phenyl- và 2,5-điphenylthiophen. Song 3-ankylthiophen chỉ phản ứng rất chậm.

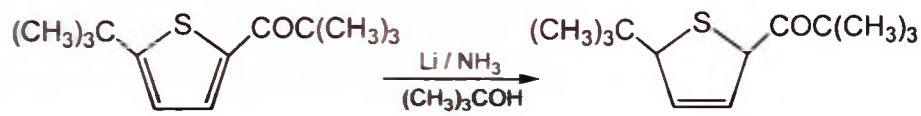
Khi khử thiophen bằng phản ứng *Birch* sinh ra 2,3-đihiđrothiophen và 2,5-đihiđrothiophen, sản phẩm thứ hai còn tham gia phản ứng mở vòng rồi đesunfu hoá:



Nếu ở vị trí 2 của vòng thiophen có nhóm thế cacbonyl hoặc cacboxyl thì sản phẩm chính là dẫn xuất 2,5-đihiđro (chiếm khoảng 70%), còn lại là các sản phẩm phụ sinh ra từ sự mở vòng sản phẩm chính. Thí dụ:



(70%)



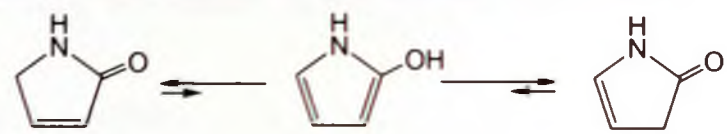
(80%)

7.2 PHẢN ỨNG CỦA CÁC DẪN XUẤT

7.2.1 Dẫn xuất hiđroxi

7.2.1.1 Hiđroxipirole

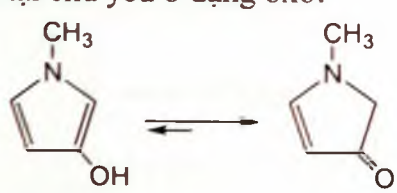
2-Hiđroxipirole là dạng tautome rất kém bền của các pirolinon:



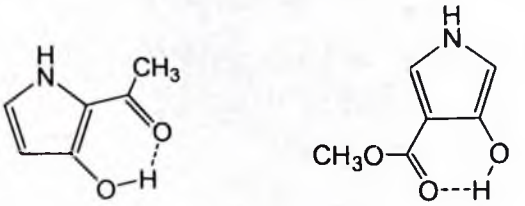
3-Pirolin-2-on 2-Hiđroxipirole 4-Pirolin-2-on

Tỉ lệ 3-pirolin-2-on : 4-pirolin-2-on trong cân bằng là 9 : 1.

3-Hiđroxipirole cũng tồn tại chủ yếu ở dạng oxo:

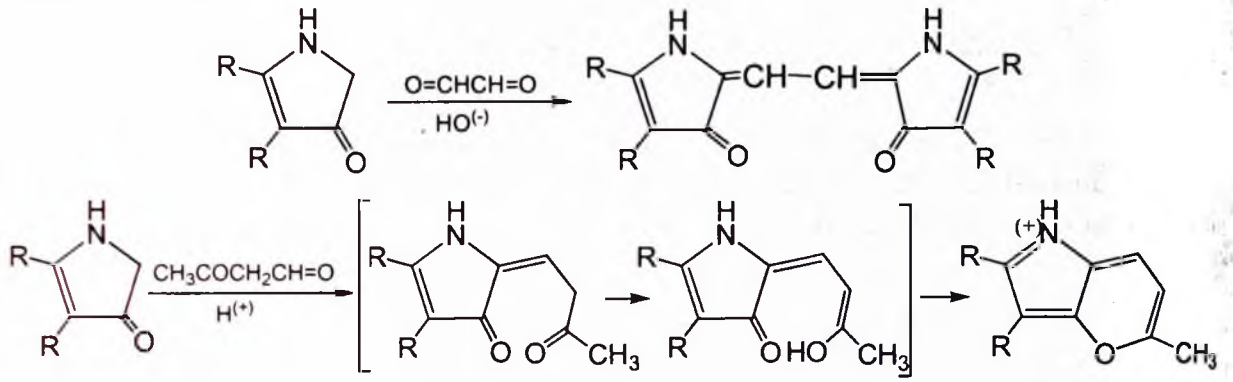


Tuy nhiên, nếu trong phân tử có nhóm chức như axetyl, metoxicacboxyl để tạo liên kết hiđrogen nội phân tử thì dạng hiđroxi trở nên bền vững. Thí dụ:



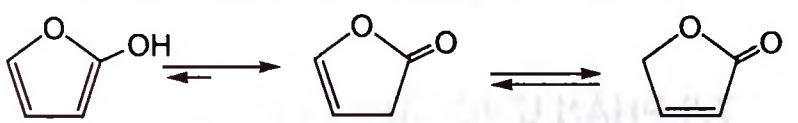
Ankyl hoá hỗn hợp tautome của hiđroxipirole bằng điankyl sunfat hoặc ankyl halogenua thường cho ankoxipirole tương ứng.

Các pirolinon có nhóm metylen linh động nên tham gia phản ứng ngưng tụ với anđehit. Thí dụ:



7.2.1.2 Hiđroxifuran

2-Hiđroxifuran chỉ tồn tại với lượng cực nhỏ trong cân bằng với các dạng furan-2(*3H*)-on (hay but-3-enoliđe) và furan-2(*5H*)-on (hay but-2-enoliđe):

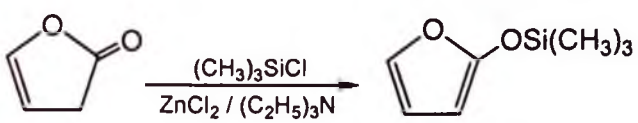


2-Hiđroxifuran Furan-2(*3H*)-on Furan-2(*5H*)-on

Dạng furan-2(*5H*)-on bền hơn dạng furan-2(*3H*)-on nhờ có hệ liên hợp C=C–C=O.

Các furan-2-on bị khử rồi tách nước tạo thành furan.

Khi có tác dụng của trimetylsilyl clorua, furan-2-on được chuyển hoá thành 2-(trimetylsilyloxi)furan:

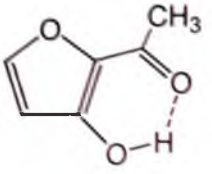


(55%)

3-Hiđroxifuran chỉ chiếm một lượng không đáng kể trong cân bằng với furan-3(*2H*)-on.

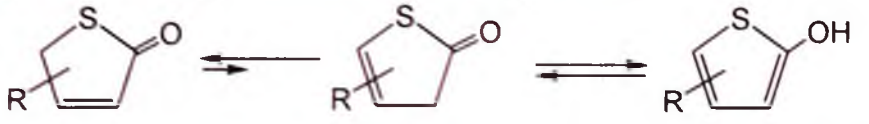
3-Hiđroxifuran Furan-3(*2H*)-on

Như vậy, 3-hiđroxifuran rất không bền. Nếu trong phân tử có nhóm 2-axetyl để tạo lập liên kết hiđrogen nội phân tử thì phân tử trở nên bền vững:



7.2.1.3 Hiđroxithiophen

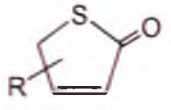
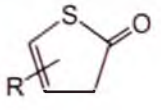
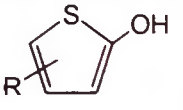
2-Hiđroxithiophen có hai dạng tautome xeto là 3-thiolen-2-on và 4-thiolen-2-on, Trong cân bằng tautome, dạng 3-thiolen-2-on thường chiếm ưu thế:



3-Thiolen-2-on 4-Thiolen-2-on 2-Hiđroxithiophen

Hàm lượng phần trăm của các dạng trong cân bằng phụ thuộc nhiều vào ảnh hưởng của nhóm thế: các nhóm thế gây hiệu ứng $+H$ hoặc $+C$ làm ổn định nối đôi C=C sẽ làm tăng độ bền của dạng tautome xeto tương ứng; các nhóm thế tạo liên kết hiđrogen nội phân tử với nhóm OH làm cho dạng hiđroxi chiếm ưu thế (xem Bảng 7-2).

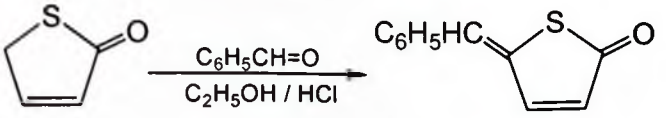
Bảng 7-2 Hàm lượng (%) các dạng tautome của các 2-hidroxithiophen trong dung dịch

R	Dung môi			
H	CCl_4	~100	–	–
3-CH_3	$CDCl_3$	~100	–	–
4-CH_3	$CDCl_3$	~100	–	–
5-CH_3	CCl_4	80	20	–
5-CH_2CH_3	CCl_4	85	15	–
5-$CH_2CH_2CH_3$	CCl_4	82	18	–
5-$CH_2C_6H_5$	CCl_4	70	30	–
5-C_6H_5	CH_3OH/ CCl_4	~100	–	–
3-OCH_3	C_6H_{12}/t°	~100	–	–
5-Cl	CCl_4	98	2	–
3-Br	C_6H_{12}/t°	~100	–	–
4-Br	C_6H_{12}/t°	~100	–	–
5-Br	CCl_4	~100	–	–
3-$COCH_3$	CCl_4/$CDCl_3$/t°	–	–	~100
3-$COOC_2H_5$	CCl_4/$CDCl_3$/t°	–	–	~100
5-$COOC_2H_5$	CCl_4	85	15	–

Tính axit của các thiolenon tương đương của phenol, với pK_a vào khoảng 10.

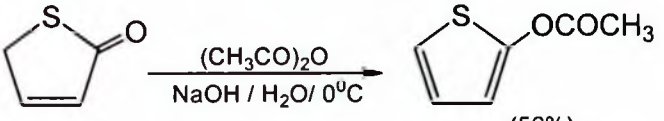
Phản ứng ankyl hoá 2-hiđroxithiophen có thể cho sản phẩm *C*–ankyl hoặc *O*-ankyl tùy theo tác nhân ankyl hoá được dùng. Chẳng hạn, metyl iođua cho dẫn xuất *C*-metyl, trong khi đimetyl sunfat lại cho 2-metoxithiophen.

Nhờ có nhóm metylen linh động ở vị trí 5, 3-thiolen-2-on tham gia phản ứng ngưng tụ với benzanđehit:



(70%)

Với anhiđrit axetic, 3-thiolen-2-on tham gia phản ứng ở dạng hiđroxithiophen sinh ra 2-axetoxithiophen:



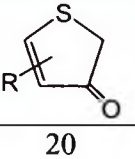
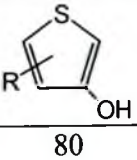
(56%)

Các 3-hiđroxithiophen chỉ có một dạng thiolenon trong cân bằng tautome:

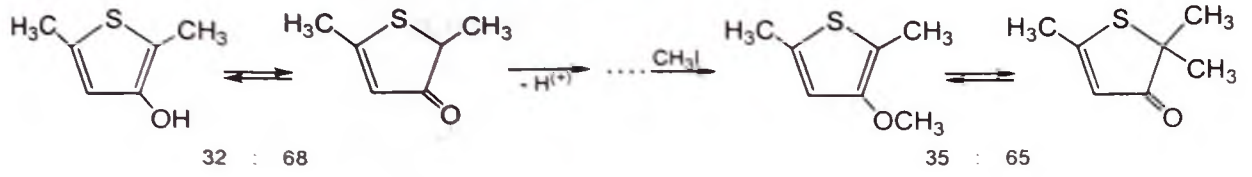
4-Thiolen-3-on 3-Hiđroxithiophen

Trong đa số trường hợp, dạng hiđroxi chiếm ưu thế (xem Bảng 7-3). Các nhóm thế gây hiệu ứng liên hợp và siêu liên hợp ở vị trí 5 làm tăng hàm lượng của dạng xeto, trong khi những nhóm đó ở vị trí 2 lại làm tăng hàm lượng của dạng hiđroxi. Các nhóm thế gây hiệu ứng –*C* ở bất kì vị trí nào cũng làm tăng độ bền của dạng hiđroxi.

Bảng 7-3 Hàm lượng (%) các dạng tautome của các 3-hiđroxithiophen trong dung dịch

R	Dung môi		
2-CH_3	CS_2	20	80
2-$C(CH_3)_3$	CS_2	45	55
2,5-$(CH_3)_2$	CS_2	68	32
2-CH_3-5-CH_2CH_3	CS_2	65	35
2-CH_3-5-$CH(CH_3)_2$	CS_2	61	39
2-CH_3-5-$C(CH_3)_3$	CS_2	57	43
2-CH_2CH_3-5-CH_3	CS_2	71	29
2,5-$[C(CH_3)_3]_2$	CS_2/t°	100	0
2-C_6H_5-5-CH_3	$CDCl_3$	0	100
2-CH=O	$(CH_3)_2CO$	0	100
4-CH=O	$(CH_3)_2CO$	0	100
2-COOH	$(CH_3)_2CO$	0	100
5-COOH	$(CH_3)_2CO$	0	100

Khi metyl hoá 3-hiđroxi-2,5-đimetylthiophen bằng metyl iođua sinh ra các sản phẩm *O*-metyl và *C*-metyl với tỉ lệ tương đương tỉ lệ hai dạng tautome ban đầu:

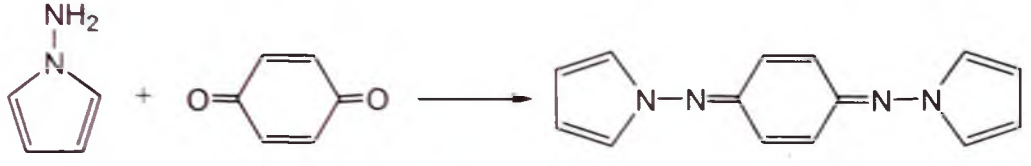


7.2.2 Dẫn xuất amino

7.2.2.1 Aminopirole

Các aminopirole chưa được nghiên cứu nhiều.

1-Aminopirole có các tính chất của hiđrazin *N,N*-hai lần thế, và tham gia phản ứng ngưng tụ bình thường với hợp chất cacbonyl, kể cả hợp chất đicacbonyl. Phản ứng của 1-aminopirole với 1,4-benzoquinon cho các đồng phân *syn* và *anti* của bisiminoquinon:

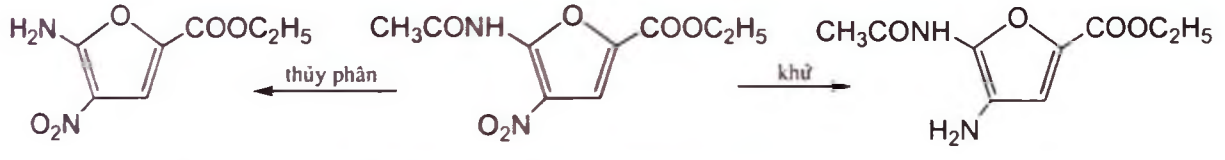


C-Aminopirole có tính chất hoá học tương tự amin thơm, song có tính bazơ yếu hơn. Phản ứng axyl hoá cho (axylamino)pirole là chính cùng với một ít dẫn xuất thế ở vòng. Phản ứng với isoxianat và isothioxianat tạo thành dẫn xuất của ure và thioure.

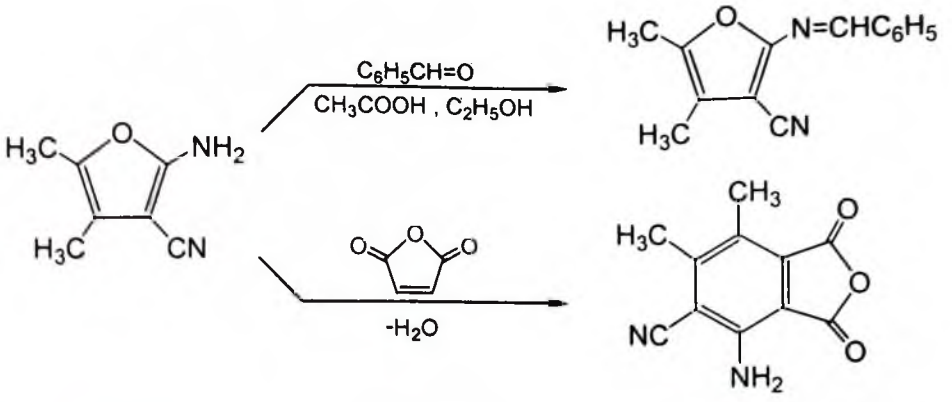
7.2.2.2 Aminofuran

Các aminofuran đơn giản thường là những hợp chất không bền. 2-Aminofuran có nhóm thế hút electron, thí dụ 2-amino-3,5-đinitrofuran lại bền và tồn tại ở dạng tautome amino; tuy nhiên phản ứng của những hợp chất này không đặc trưng cho amin thơm.

Etyl 5-(axetylamino)furan-2-cacboxylat có thể bị nitro hoá và brom hoá. Dẫn xuất 4-nitro của este này có thể bị thủy phân và khử cho aminofuran tương ứng:



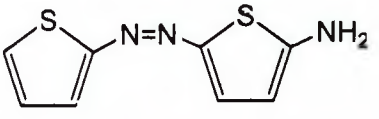
Người ta đã điều chế được furan-2-điazoni fluoroborat bền vững, chất này tham gia một số phản ứng đặc trưng của muối diazoni. 2-Amino-3-xiano-4,5-đimetylfuran có thể tham gia ngưng tụ với benzanđehit (tạo thành bazơ *Schiff*) và cộng *Diels-Alder* với anhiđrit maleic (sản phẩm cộng bị tách nước ngay, sinh ra dẫn xuất của anhiđrit phtalic):



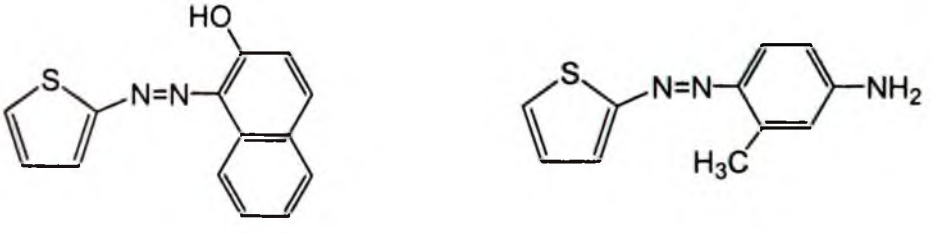
7.2.2.3 Aminothiophen

Ở trạng thái tự do, các aminothiophen đều không bền, song các axylaminothiophen lại bền. Muối của aminothiophen cũng bền, nhất là muối hexaclorostanat. Độ bền của aminothiophen sẽ tăng lên khi trong vòng có chứa nhóm thế -*C*.

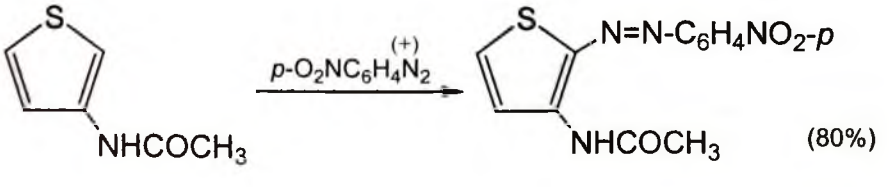
Phản ứng điazo hoá 2-aminothiophen trong điều kiện bình thường sinh ra muối điazoni, muối này phản ứng ngay với phân tử 2-aminothiophen thứ hai sinh ra hợp chất azo là sản phẩm ghép ở vị trí 5:



Tuy nhiên, nếu điazo hoá muối hexaclorostanat của 2-aminothiophen thì muối điazoni sinh ra có thể ghép với β-naptol, *m*-toluđin hoặc với chính 2-aminothiophen. Thí dụ sản phẩm ghép với β-naphtol và với *m*-toluiđin:



3-Aminothiophen tinh khiết là một hợp chất không màu, phân lập được bằng sắc kí khí–lỏng điều chế, bền trong heli và nhiệt độ của "nước đá khô", nhưng hoá nhựa rất nhanh khi để trong không khí ở nhiệt độ phòng. 3-Axetamiđothiophen dễ dàng tham gia phản ứng ghép ở vị trí 2 khi có tác dụng của *p*-nitrobenzenđiazoni:



7.2.3 Anđehit và xeton

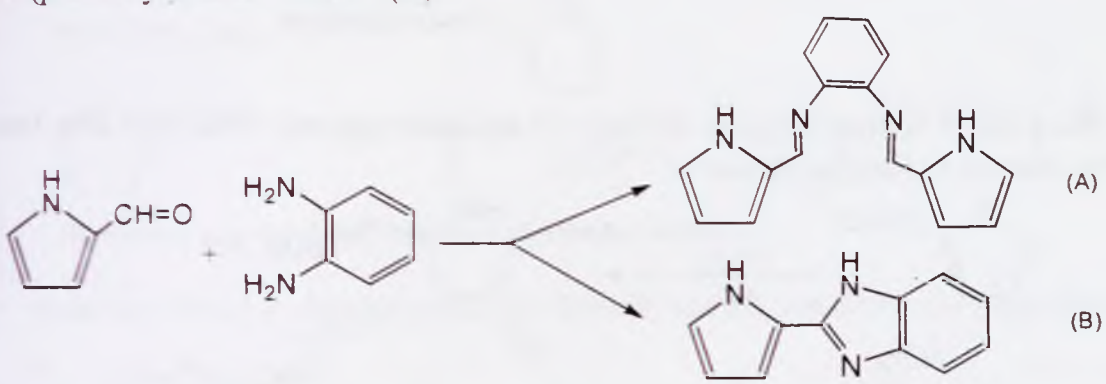
7.2.3.1 Pirolecacbanđehit và axetylpirole

Đây là những hợp chất bền, không tự oxi hoá và trùng hợp hoá. Pirolecacbanđehit không khử thuốc thử *Fehling*, song có thể khử được bạc oxit sinh ra axit cacboxylic. Oxi hoá axetylfuran bằng SeO_2 sinh ra pirylglioxal, nếu oxi hoá bằng kali permanganat sẽ thu được axit pirylglioxylic .

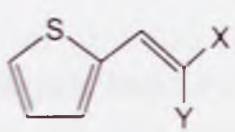
Pirolecacbanđehit và axetylpirole đều tham gia phản ứng *Wolf-Kishner* tạo thành ankylpirole tương ứng. Hỗn hống của một số kim loại khử anđehit (hỗn hống nhôm) và xeton (hỗn hống natri) thành ancol tương ứng.

Do hiệu ứng đẩy electron của nhóm piryl, khả năng phản ứng cộng nucleophin của pirolecacbanđehit và axetylpirole đều kém hợp chất tương tự của benzen, chẳng hạn chúng không tham gia phản ứng với natri hiđrosunfit.

Mặc dù không tham gia phản ứng *Cannizzaro* và phản ứng *Perkin*, pirole-2-cacbanđehit có thể tác dụng với amin bậc một sinh ra imin. Nói chung, điamin phản ứng với 2 mol pirole-2-cacbanđehit song *o*-phenylenđiamin có thể tạo ra điimin (hợp chất A) hoặc 2-(pirol-2-yl)benzimiđazole (B):



Khi có chất xúc tác bazơ, pirole-2-cacbanđehit còn tham gia phản ứng với nhiều hợp chất chứa nhóm metylen linh động tạo ra sản phẩm ngưng tụ:

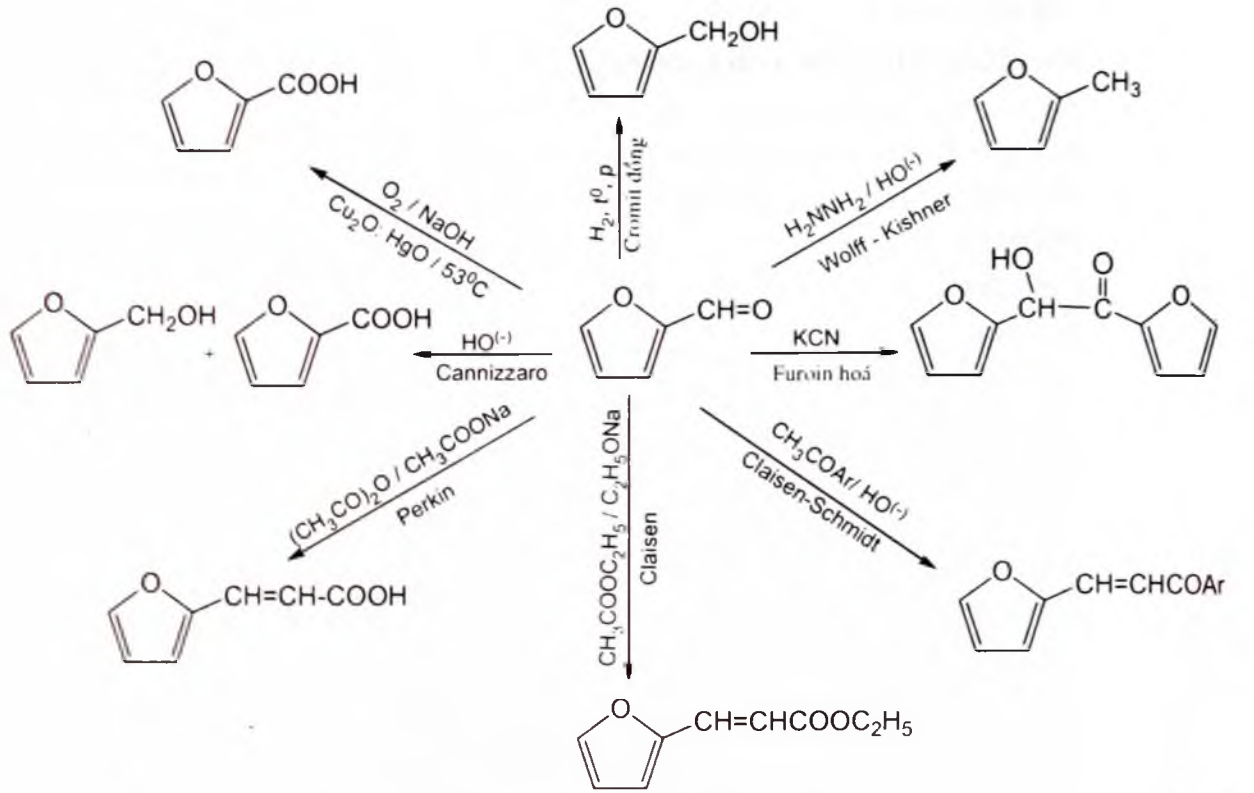


X,Y = $COOC_2H_5$, $COOC_2H_5$; $COCH_3$, $COOC_2H_5$; CN, $COOC_2H_5$; CN, CN; CN, NO_2; v.v....

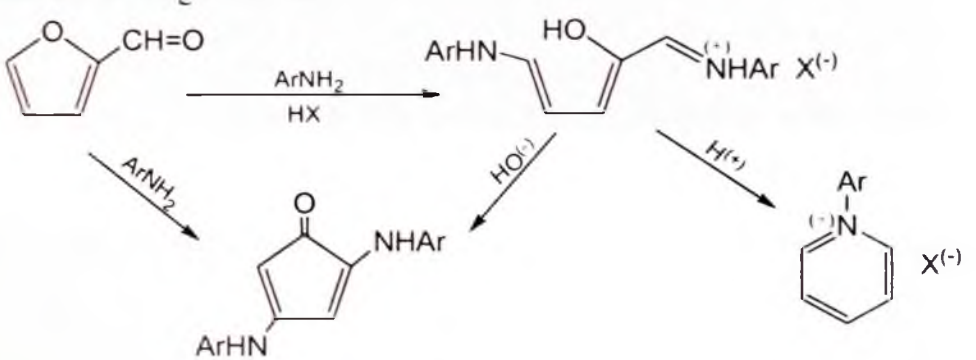
7.2.3.2 Furancacbanđehit và axetylfuran

Tất cả chín mono-, đi-, tri-, tetracacbanđehit của furan đều đã được tổng hợp, song quan trọng nhất và được nghiên cứu nhiều nhất là furan-2-cacbanđehit hay là furfural.

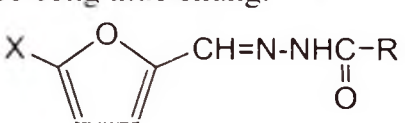
Furfural tham gia nhiều phản ứng tương tự benzanđehit, như được mô tả ở sơ đồ dưới đây :



Đáng chú ý là phản ứng của furfural với arylamin bậc một trong axit điễn biến rất phức tạp như mô tả bằng sơ đồ sau:



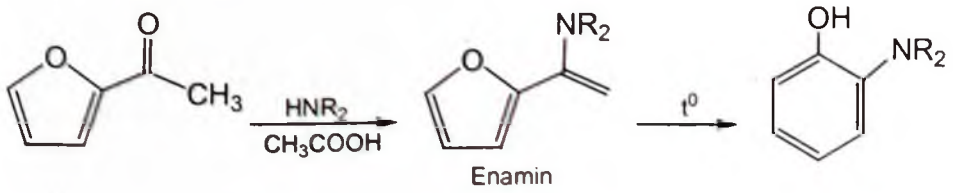
Tuy nhiên, với các axylhiđrazin, furfural cũng như 2-axetylfuran tham gia phản ứng ngưng tụ bình thường. Chẳng hạn, bằng phản ứng ngưng tụ này chúng tôi đã tổng hợp được nhiều dãy hiđrazit *N*-thế có công thức chung:



X = H, CH_3, Br, I, NO_2.

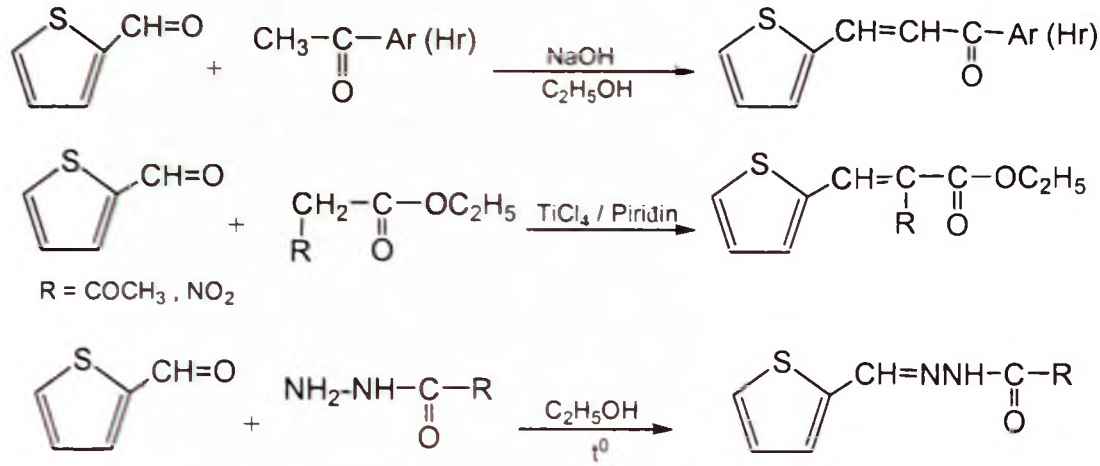
R = phenyl, các nitrophenyl, thimyloximetyl, menthyloximetyl

Axetylfuran tham gia nhiều phản ứng tương tự furancacbanđehit. Chẳng hạn, 2-axetylfuran ngưng tụ với hiđrazit R-$CONHNH_2$ tạo thành hiđrazit *N*-thế; ngoài ra, 2-axetylfuran còn ngưng tụ với các anđehit thơm tạo thành xeton α,β-không no (phản ứng *Claisen-Schmidt*). Đáng chú ý là 2-axetylfuran tác dụng với amin bậc hai sinh ra enamin, mà khi đun nóng sẽ chuyển hoá thành 2-(điankylamino)phenol:

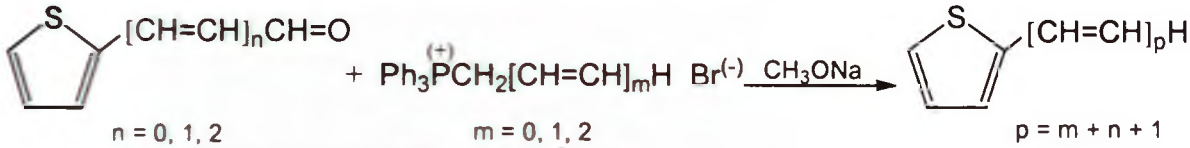


7.2.3.3 Thiophencacbanđehit và axetylthiophen

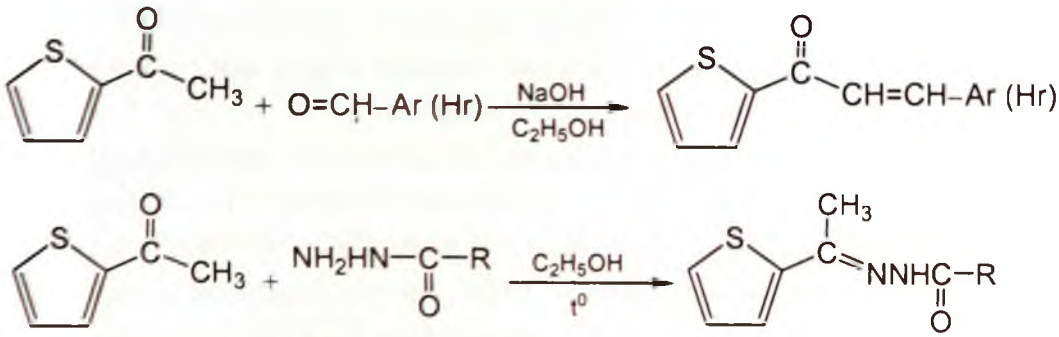
Các thiophencacbanđehit tham gia tất cả các phản ứng bình thường của một anđehit thơm, bao gồm: ngưng tụ với nhóm metylen linh động, benzoin hoá, ngưng tụ *Stobbe*, các phản ứng *Cannizzaro* và *Darzens*, phản ứng tạo bazơ *Schiff*, phản ứng với hợp chất cơ magie,... Thí dụ:



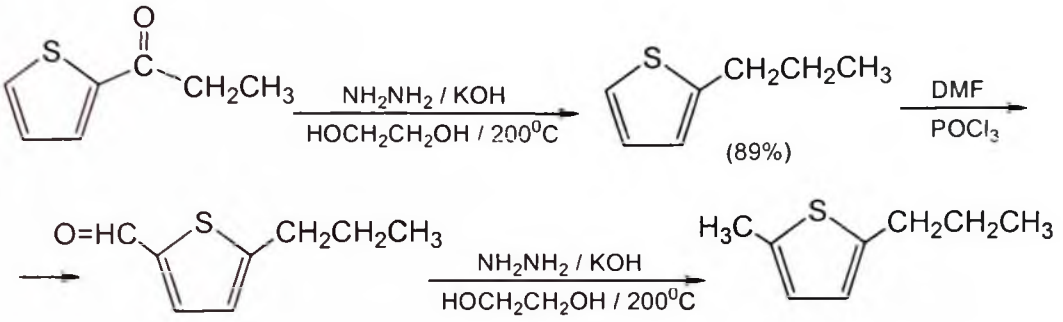
Phản ứng *Wittig* là một biện pháp hữu hiệu để kéo dài mạch bên của vòng thiophen:



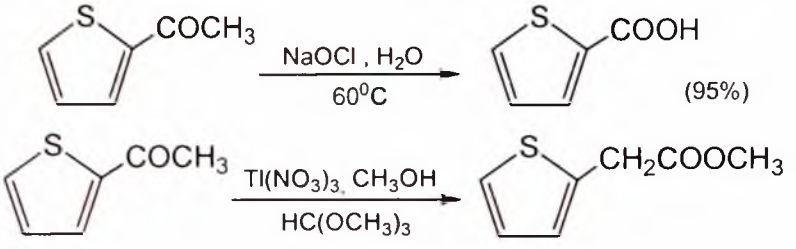
Các axetylthiophen tham gia các phản ứng bình thường của axetophenon, bao gồm các phản ứng của nhóm cacbonyl và các phản ứng của nhóm metyl linh động. Thí dụ:



Phản ứng khử nhóm cacbonyl xảy ra thuận lợi đối với cả xeton lẫn anđehit thuộc dãy thiophen. Thí dụ:



Nhóm $-COCH_3$ của axetylthiophen có thể được chuyển hoá thành nhóm COOH (phản ứng haloform) hoặc nhóm CH_2COOH (phản ứng *Willgerodt*). Thí dụ:



7.2.4 Axit cacboxylic

7.2.4.1 Tính axit

Hằng số axit pK_a của các monocacboxylic chứa dị vòng thơm năm cạnh với một dị tử được trình bày ở Bảng 7-4.

Bảng 7-4 pK_a trong nước ở 25°C

Dị vòng	2-COOH	3-COOH
Pirole	4,45	5,07
Furan	3,16	3,95
Thiophen	3,53	4,10
Selenophen	3,6	–
Telurophen	4,0	–
Benzen	4,21	

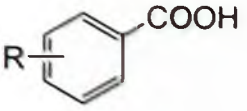
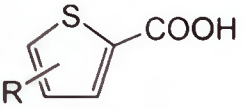
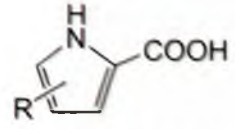
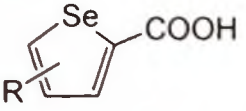
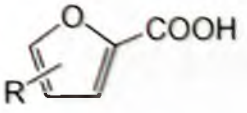
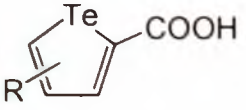
Các số liệu ở bảng cho thấy :

• Các axit pirolecacboxylic yếu hơn axit benzoic, nhất là axit pirole-3-cacboxylic, do hiệu ứng $+C$ mạnh của nguyên tử nitrogen dị vòng.

• Các axit furan-2-cacboxylic, thiophen-2-cacboxylic, selenophen-2-cacboxylic và telurophen-2-cacboxylic đều mạnh hơn axit benzoic; mạnh nhất là axit furan-2-cacboxylic do độ âm điện lớn của oxigen và yếu nhất là axit telurophen-2-cacboxylic.

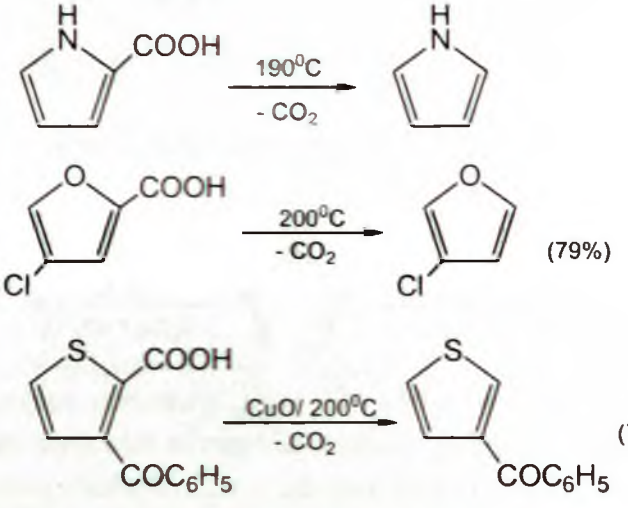
• Nhóm 2-COOH mạnh hơn nhóm 3-COOH, chủ yếu do sự khác nhau về hiệu ứng $-I$.

Các nhóm thế trong dị vòng của các axit nói trên cũng gây ảnh hưởng tương tự trong các axit benzoic, tuy nhiên khả năng truyền ảnh hưởng đều cao hơn. Điều này biểu hiện ở giá trị lớn hơn về thông số ρ trong phương trình *Hammett* đối với quá trình phân li axit ở 25°C:

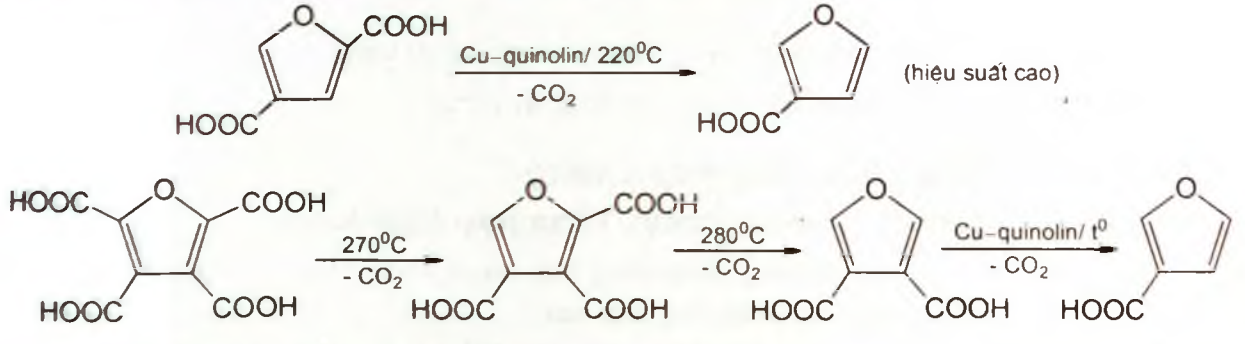
Hr-COOH	ρ	Hr-COOH	ρ
	1,0		1,20
	1,65		1,23
	1,40		1,20

7.2.4.2 Phản ứng đecacboxyl hoá

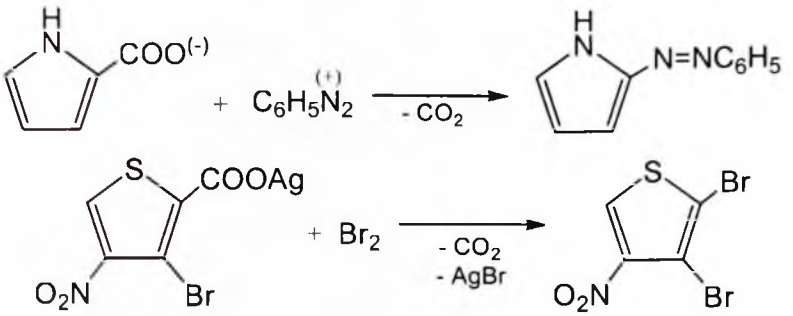
Các axit cacboxylic thuộc dãy dị vòng thơm năm cạnh đều có thể bị đecacboxyl hoá khi đun nóng tới khoảng 200°C. Riêng các axit thiophencacboxylic đòi hỏi nhiệt độ cao hơn hoặc cần chất xúc tác đồng-quinolin. Nhóm 2-COOH dễ bị đecacboxyl hoá hơn nhóm 3-COOH:



Chính vì nhóm 2-COOH dễ bị đecacboxyl hoá hơn nhóm 3-COOH, các axit policacboxylic của dị vòng furan có thể tham gia tách CO_2 một cách chọn lọc. Thí dụ :

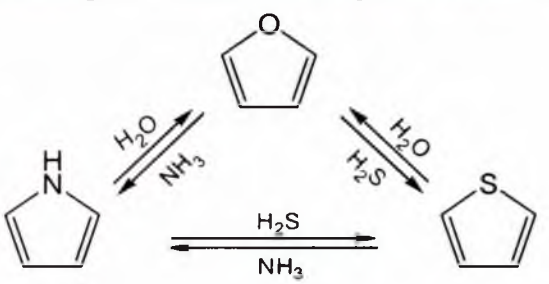


Trong một số trường hợp, phản ứng đecacboxyl hoá xảy ra cùng với sự thay thế ở chính vị trí của nhóm cacboxyl. Thí dụ:

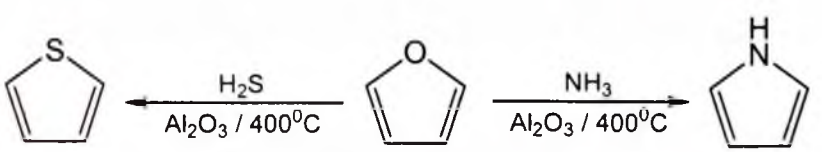


7.3 TỔNG HỢP DỊ VÒNG THƠM NĂM CẠNH

Về nguyên tắc, ba dị vòng thơm không nhóm thế là pirole, furan và thiophen có thể chuyển hoá lẫn nhau trong những điều kiện thích hợp về chất xúc tác, nhiệt độ và áp suất:



Thí dụ hai phản ứng dùng để chuyển hoá furan thành pirole và thiophen trong công nghiệp:



Để tổng hợp ba dị vòng thơm nêu trên, nhất là các dẫn xuất của chúng, ngoài một số phương pháp công nghiệp (tổng hợp furfural từ nguyên liệu thực vật, tổng hợp thiophen từ butan và buten, sản xuất pirole từ nhựa than đá, v.v...) có nhiều phương pháp áp dụng trong phòng thí nghiệm.

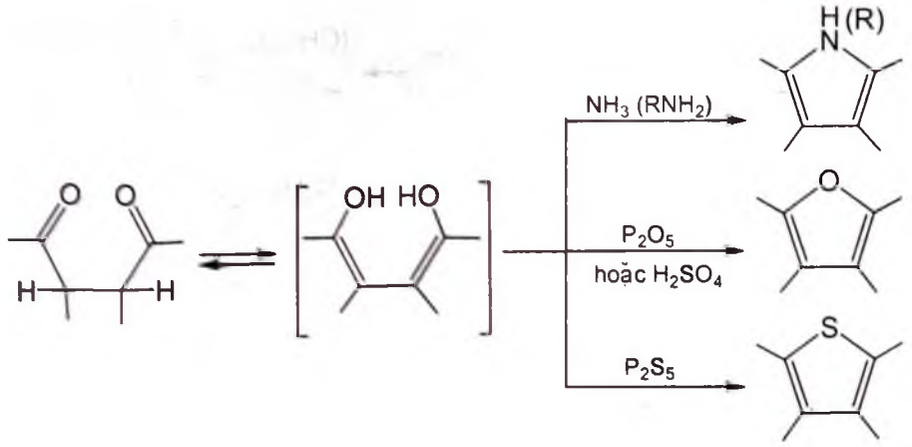
Nhìn chung, có thể quy các phương pháp tổng hợp ba dị vòng thơm năm cạnh thành hai nhóm:

- Các phương pháp tổng hợp chung cho hai hoặc ba dị vòng.
- Các phương pháp tổng hợp riêng cho từng dị vòng.

7.3.1 Các phương pháp tổng hợp chung

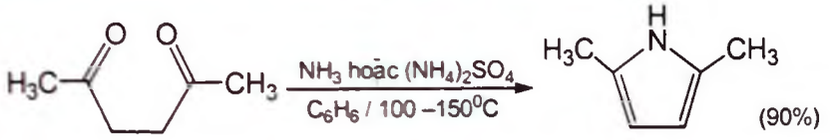
7.3.1.1 Đi từ hợp chất 1,4-đicacbonyl. Tổng hợp *Paal-Knorr*

Nguyên liệu đầu của phương pháp tổng hợp này là hợp chất 1,4-đicacbonyl có khả năng enol hoá. Sơ đồ chung của phản ứng như sau:

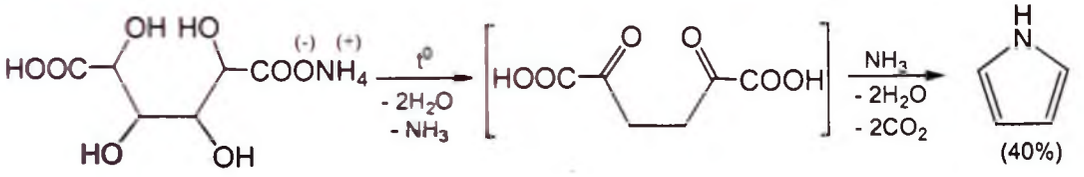


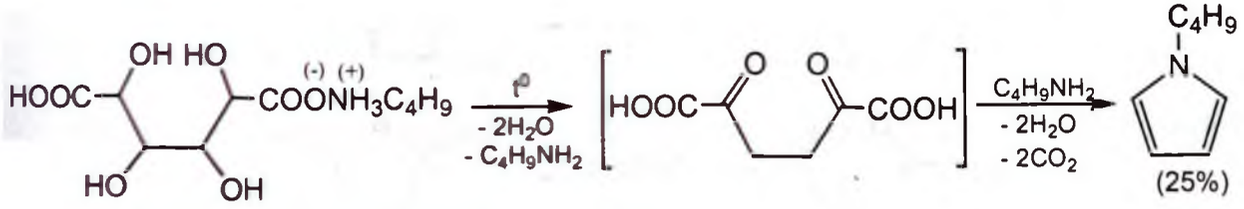
a) *Tổng hợp vòng pirole*

Tác nhân phản ứng cần dùng là NH_3 hoặc dẫn xuất RNH_2, bao gồm amin bậc một, hiđroxylamin, hiđrazin một lần thế hoặc 1,1-hai lần thế. Thí dụ :

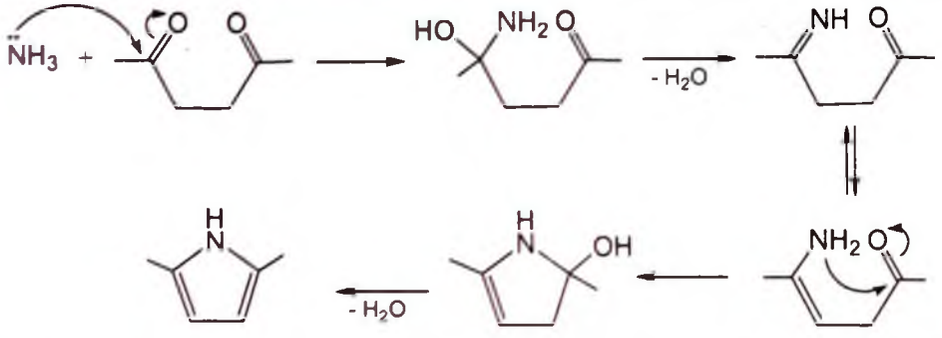


Trong phòng thí nghiệm, muốn điều chế pirole hoặc *N*-ankylpirole, có thể xuất phát từ muối amoni của axit muxic:



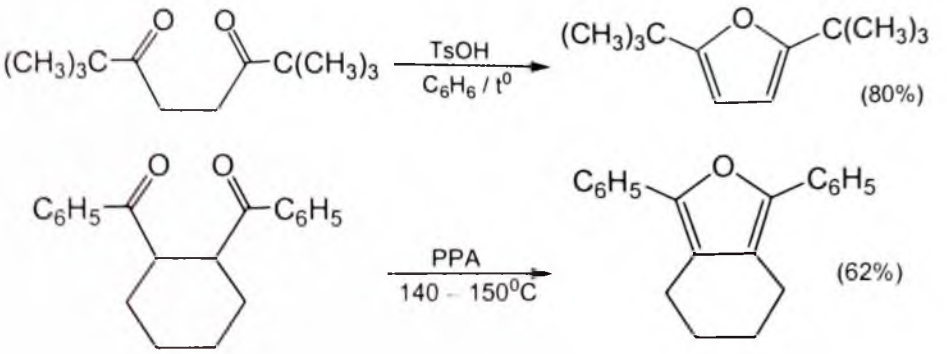


Cơ chế của phản ứng tổng hợp *Paal-Knorr*:

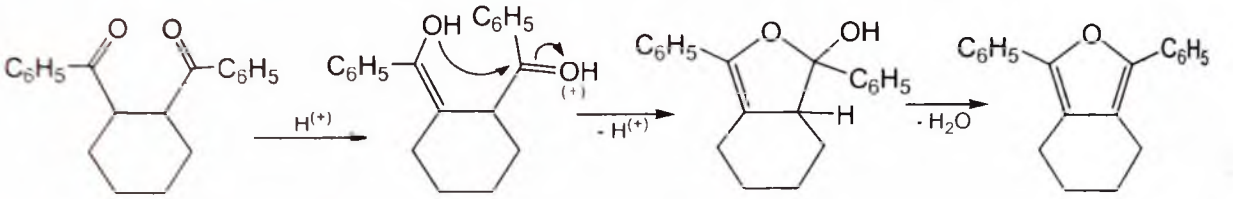


b) *Tổng hợp vòng furan*

Tác nhân tách nước có thể là anhiđrit photphoric hoặc thường dùng hơn là các axit không nước như TsOH, PPA,... Thí dụ:

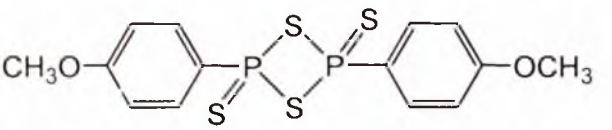


Cơ chế của phản ứng như sau:

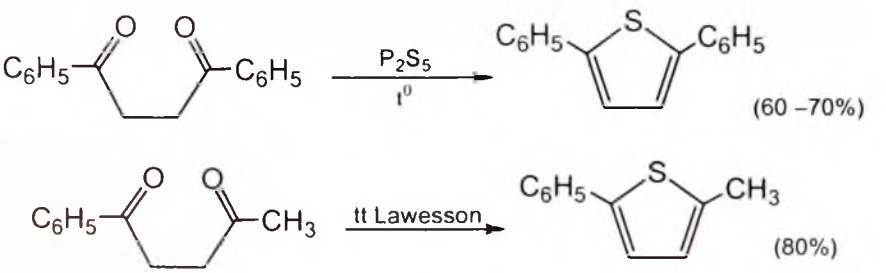


c) *Tổng hợp vòng thiophen*

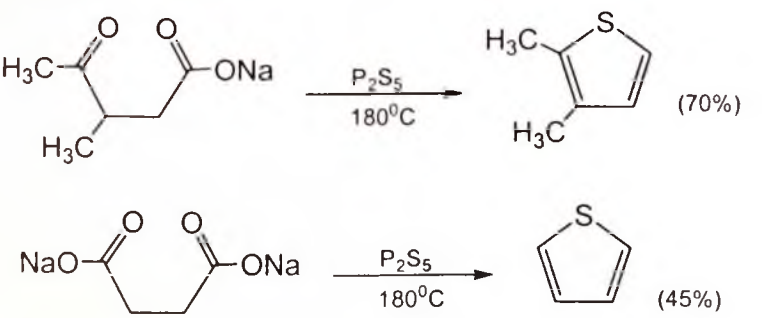
Tác nhân phản ứng cần dùng có thể là phospho pentasunfua, hiđrogen sunfua, lưu huỳnh và để đạt hiệu suất cao người ta còn dùng thuốc thử *Lawesson*:



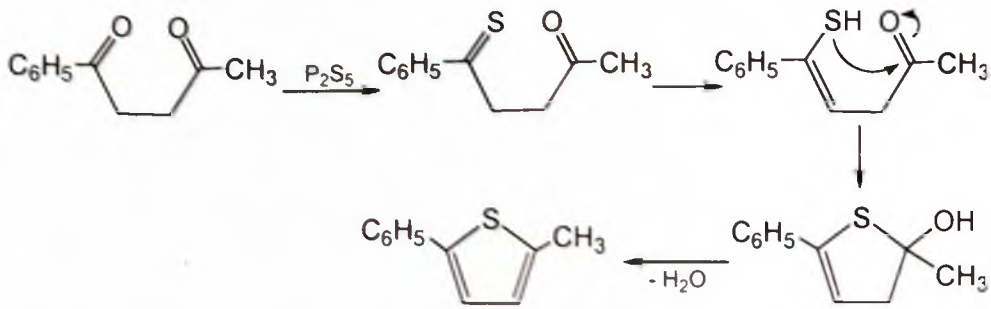
Thí dụ:



Ngoài hợp chất 1,4-đicacbonyl, có thể dùng muối natri của axit 4-oxocacboxylic hoặc axit 1,4-đicacboxylic. Thí dụ :



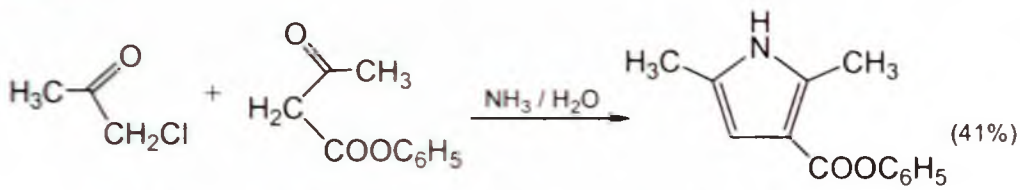
Cơ chế phản ứng tạo vòng thiophen như sau:

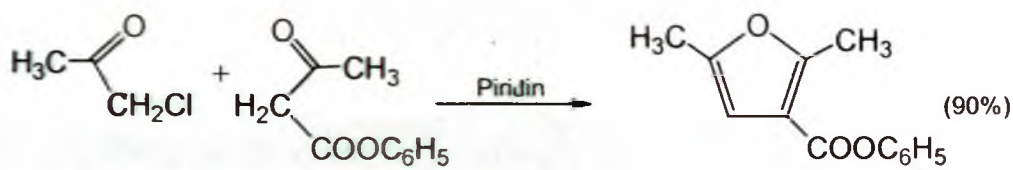


7.3.1.2 Đi từ hợp chất *α*-halocacbonyl. Tổng hợp pirole theo *Hantzsch* và tổng hợp furan theo *Feist-Benary*

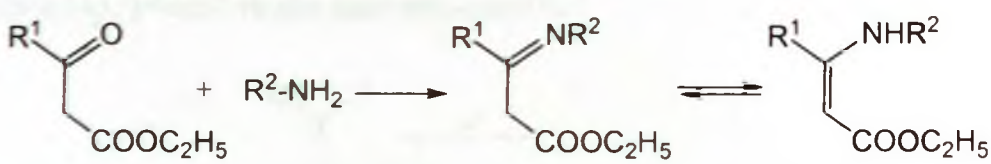
Nội dung của phương pháp này được tóm tắt như sau:

Thí dụ:



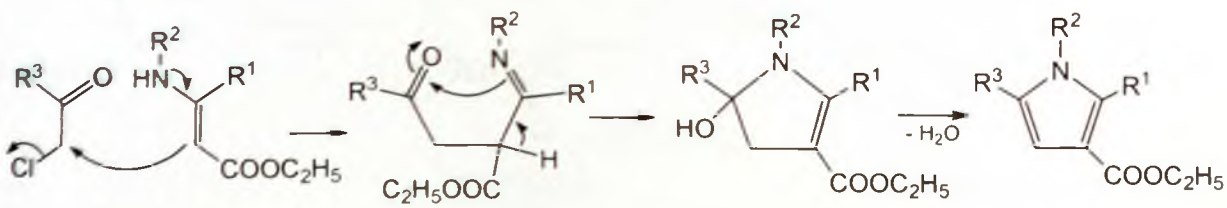


Cơ chế phản ứng tổng hợp vòng pirole theo phương pháp *Hantzsch* có thể bắt đầu bằng sự tạo thành một este aminocrotonic:

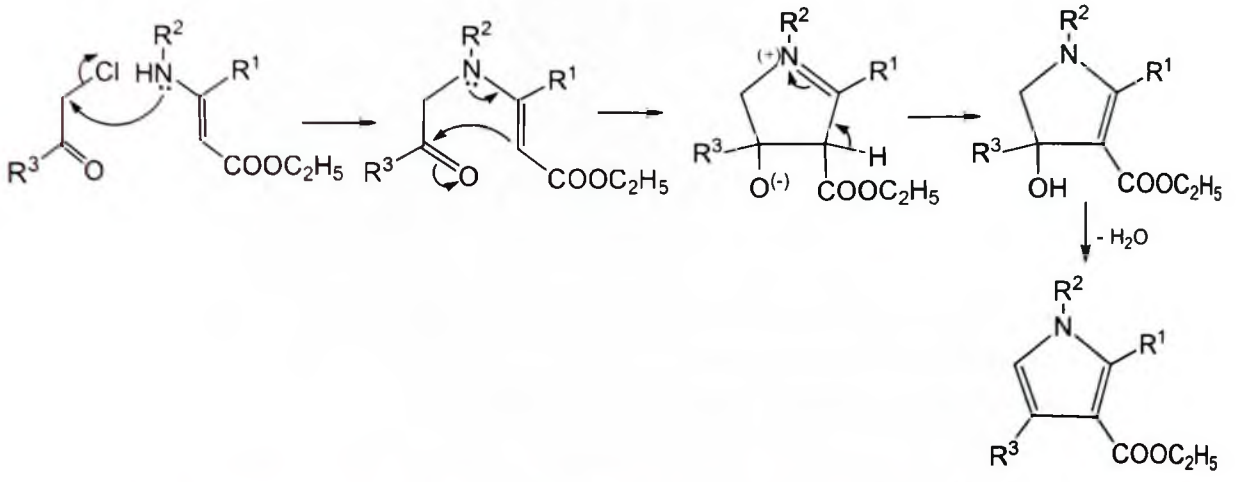


Sau đó phản ứng diễn biến theo một trong hai hướng sau:

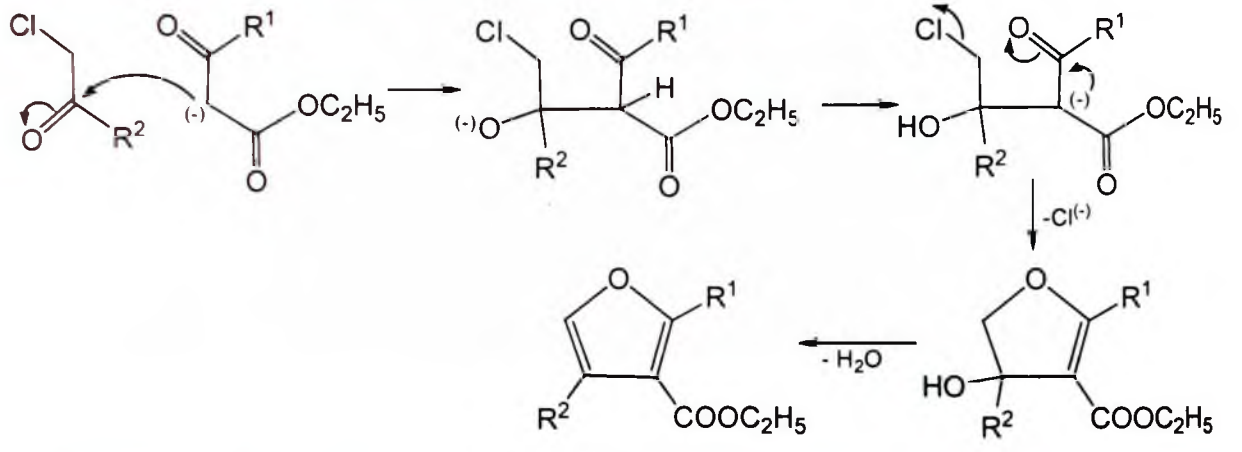
• *Một là:*



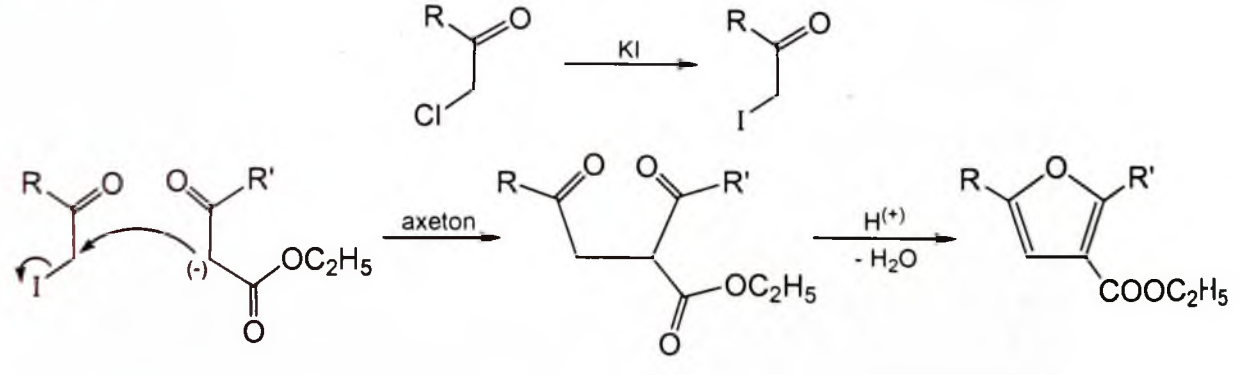
• *Hai là:*



Cơ chế của phản ứng tổng hợp vòng furan theo phương pháp *Feist-Benary* là sự hình thành cacbanion từ β-xetoeste, cacbanion này sẽ tấn công nhóm cacbonyl của α-cloroxeton, sau đó đến giai đoạn thế nucleophin nội phân tử rồi thơm hoá :

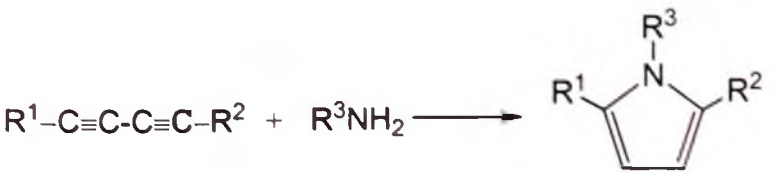


Đáng chú ý là khi thực hiện phản ứng *Feist-Benary* trong axeton đun sôi, có mặt KI, cacbanion sinh ra từ β-xetoeste có thể thay thế nucleophin nguyên tử iot của α-iođoxeton (sinh ra từ α-cloroxeton) tạo thành 1,4-đixeton. Đixeton này bị đehiđrat hoá thành dẫn xuất của furan:

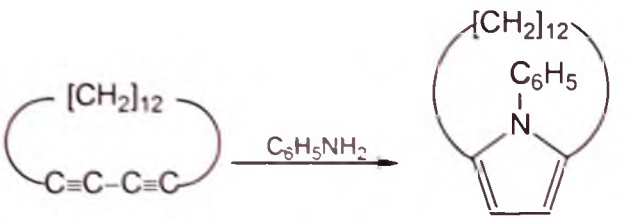


7.3.1.3 Đi từ 1,3-điyn

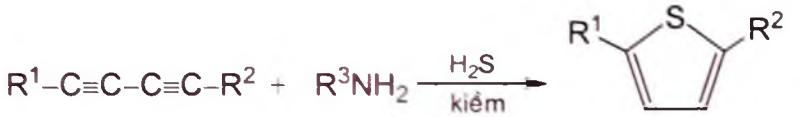
1,3-Điyn tác dụng với amin bậc một, có mặt chất xúc tác CuCl, tạo thành dẫn xuất của pirole nhờ phản ứng đóng vòng, hình thành các liên kết C^2–N và C^5–N :



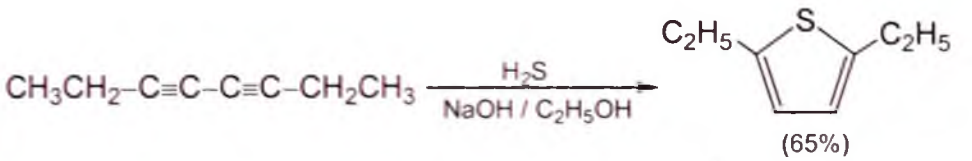
Thí dụ:



1,3-Điyn cũng tác dụng một cách tương tự với H_2S trong môi trường kiềm tạo thành dẫn xuất của thiophen:



Thí dụ:

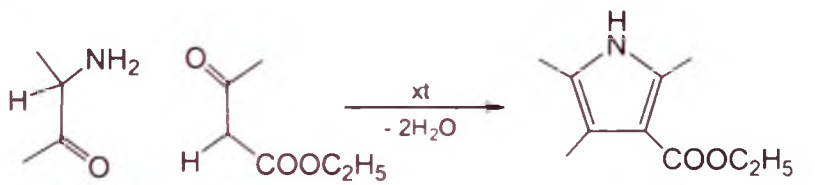


Phương pháp này có thể dùng để tổng hợp các vòng selenophen và telurophen, song không dùng được để tạo vòng furan.

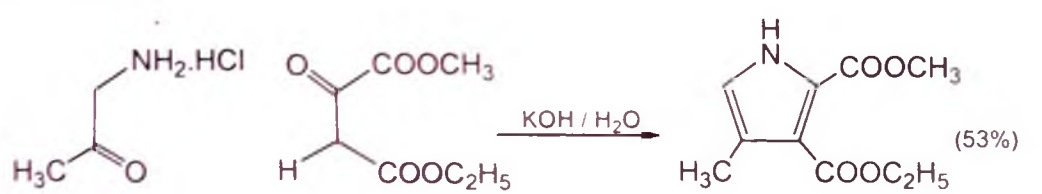
7.3.2 Các phương pháp tổng hợp riêng vòng pirole

7.3.2.1 Đi từ hợp chất α-aminocacbonyl. Tổng hợp *Knorr*

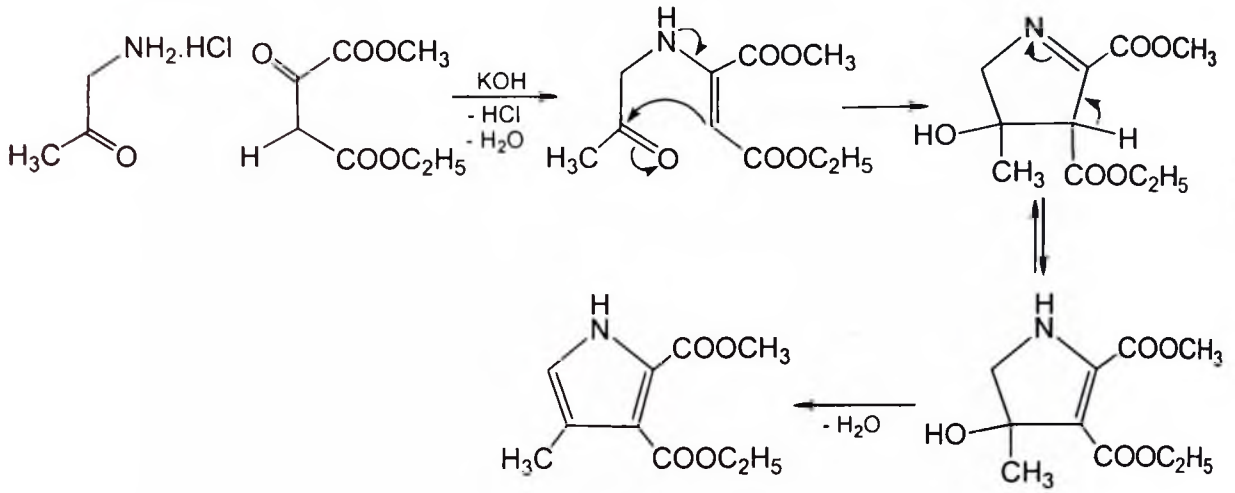
α-Aminoxeton hoặc α-aminoeste tác dụng với hợp chất đicacbonyl chứa nhóm metylen linh động tạo thành dẫn xuất của pirole:



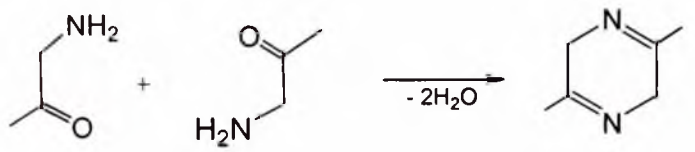
Chất xúc tác có thể là axit hoặc bazơ. Thí dụ:



Cơ chế của phản ứng được mô tả như sau:

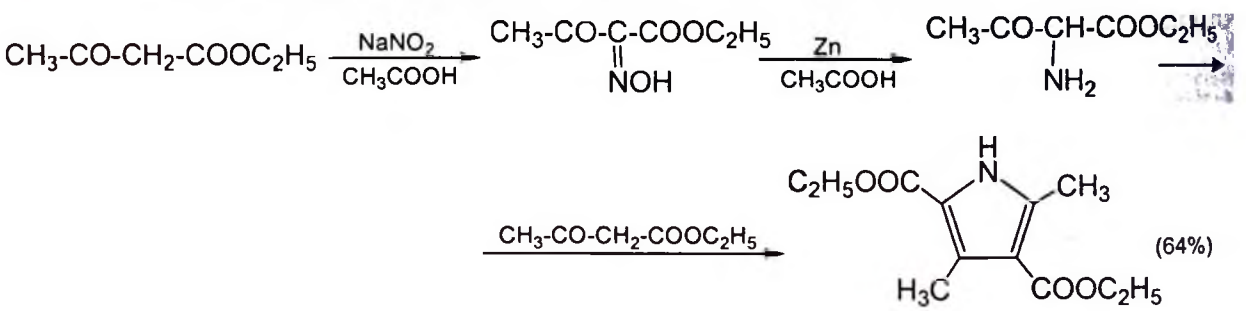


Trong tổng hợp *Knorr*, α-aminoxeton tự do dễ dàng đime hoá tạo thành đihiđropiperazin:



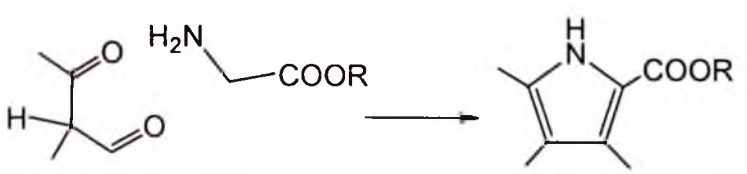
Vì vậy, phải dùng α-aminoxeton ở dạng muối, khi có mặt bazơ muối này giải phóng dần dần α-aminoxeton tự do.

Thường thường người ta điều chế *in situ* hợp chất α-aminocacbonyl bằng cách tạo ra một oxim nhờ tác dụng của axit nitrơ. Oxim này được khử thành hợp chất α-amino cacbonyl nhờ kẽm/axit axetic hoặc natri đithionit. Thí dụ :

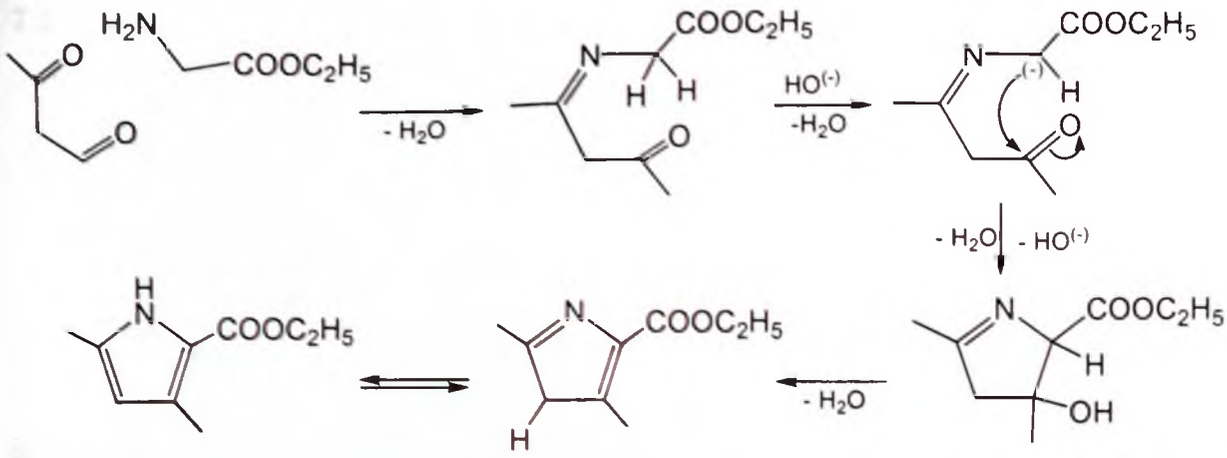


7.3.2.2 Đi từ hợp chất 1,3-đicacbonyl và este glyxinat

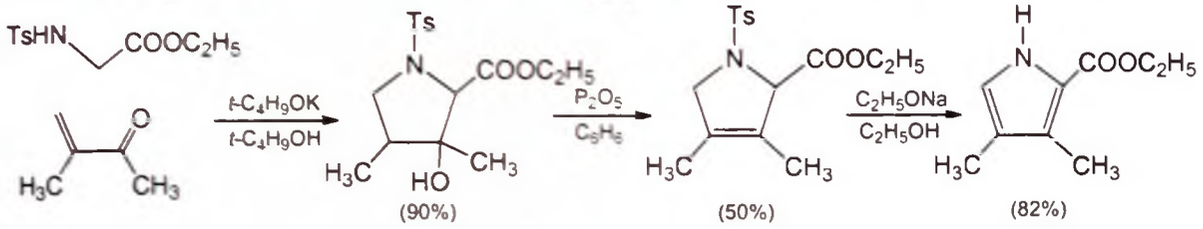
Sơ đồ phản ứng như sau :



Phản ứng bắt đầu bằng sự tạo thành một imin, rồi đến một cacbanion. Anion này tấn công nhóm cacbonyl thứ hai, đồng thời đóng vòng. Sau cùng, sự đehiđrat hoá sẽ cho dẫn xuất của pirole:

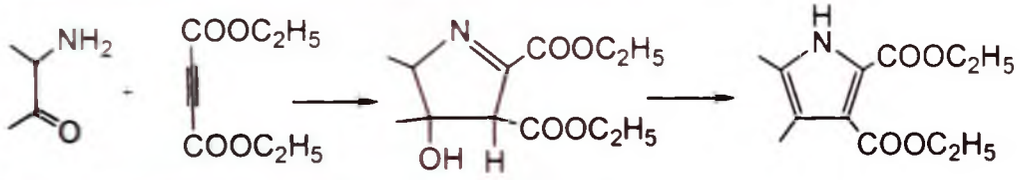


Có liên quan với phương pháp vừa nêu là tổng hợp *Kenner*, trong đó 1,3-đixeton được thay bằng xeton α,β-không no, còn este glyxinat được *N*-tosyl hoá sẵn. Thí dụ:

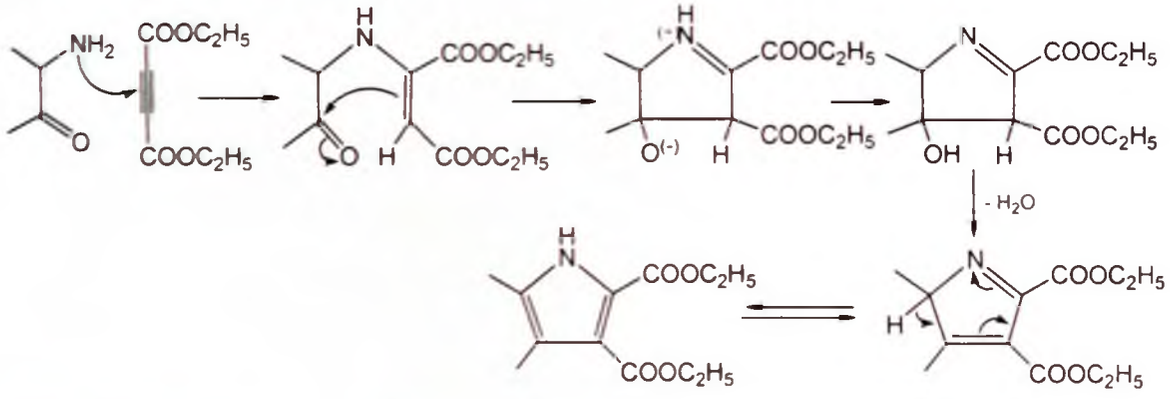


7.3.2.3 Đi từ este axetilenđicacboxylat

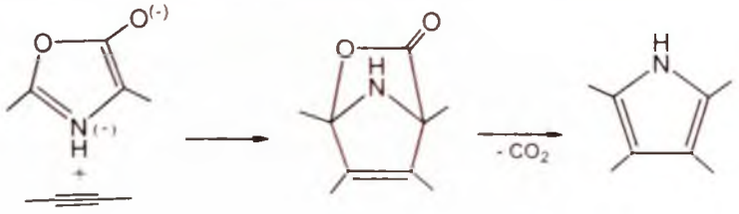
a) *Cộng-đóng vòng giữa axetilenđicacboxylat và α-aminoxeton*



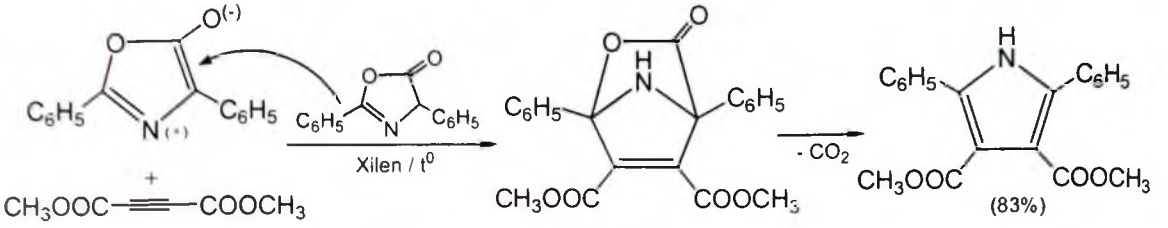
Cơ chế phản ứng như sau:



b) *Cộng-đóng vòng giữa axetilenđicacboxylat và ion oxiđo-oxazoli*



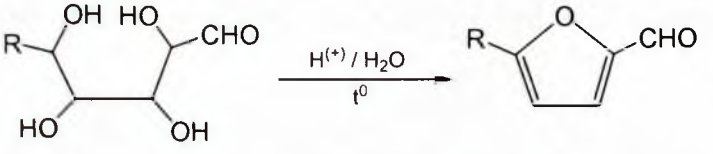
Thí dụ:



7.3.3 Các phương pháp tổng hợp riêng vòng furan

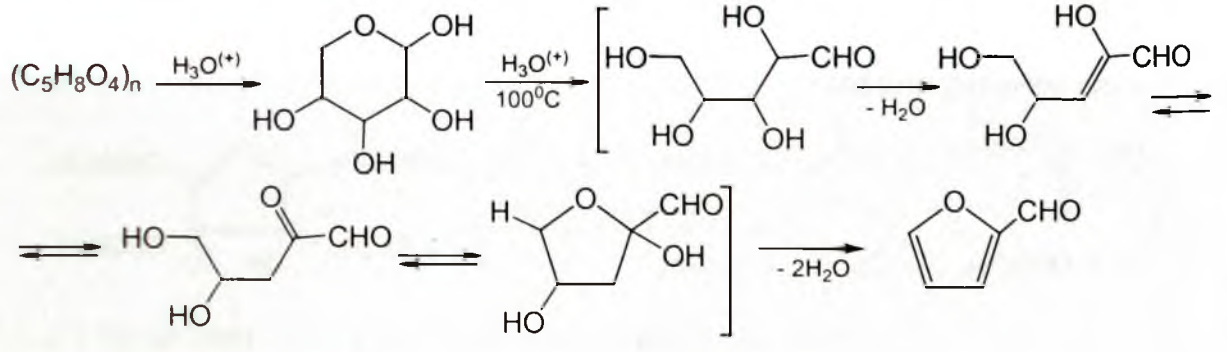
7.3.3.1 Đi từ cacbohiđrat

Từ lâu người ta đã biết tạo ra furfural (hay furan-2-cacbanđehit) và các dẫn xuất thế ở vị trí 5 xuất phát từ nguồn cacbohiđrat:

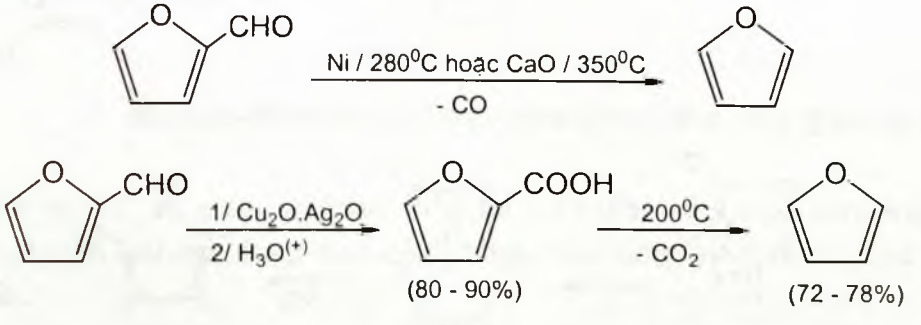


Như vậy là từ pentozơ thu được furfural, từ metylpentozơ (hay 6-đeoxihexozơ) được 5-metylfurfural, còn từ hexozơ được 5-hiđroximetylfurfural. Cơ chế của phản ứng trên được khảo sát bằng kĩ thuật dùng nguyên tử đánh dấu, đã chứng minh rằng có hình thành các sản phẩm trung gian là enđiol và α-xetoanđehit.

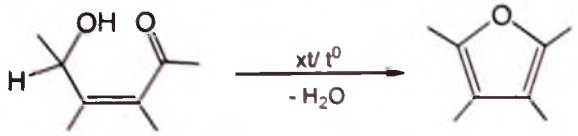
Bản thân furfural được điều chế trong công nghiệp từ các pentozan (polisaccarit có trong trấu, rơm, lõi ngô, ...) nhờ đun nóng các phế liệu nông nghiệp này với dung dịch axit clohiđric hoặc axit sunfuric. Quá trình tạo ra furfural từ pentozan diễn ra qua nhiều bước trung gian có thể như sau:



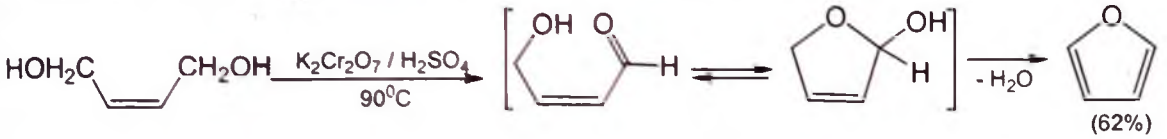
Từ furfural có thể điều chế furan thương mại theo các phương pháp sau:



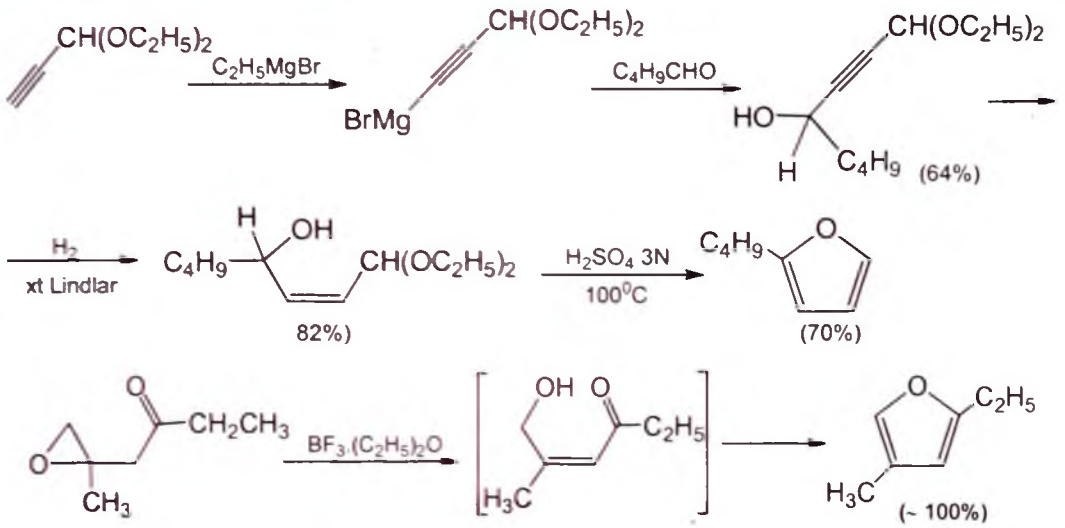
7.3.3.2 Đi từ dẫn xuất γ-hiđroxi của hợp chất cacbonyl α,β-không no



Chất xúc tác thường dùng là axit vô cơ hoặc axit *Lewis*. Thí dụ:



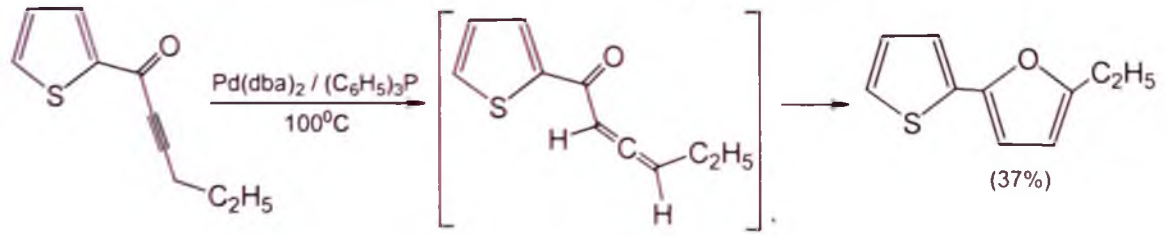
Để có được dẫn xuất γ-hiđroxi của hợp chất cacbonyl α,β-không no dùng để tạo vòng furan, người ta có thể xuất phát từ dẫn xuất ankinyl, hoặc dẫn xuất epoxi,... Thí dụ:



7.3.3.3 Đi từ anlenyl xeton

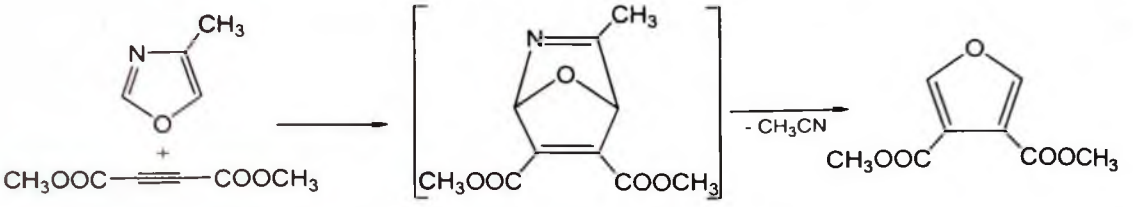
Anlenyl xeton đóng vòng tạo thành furan nhờ chất xúc tác paladi hoặc bạc:

Các anlenyl xeton có thể đã được điều chế sẵn hoặc được tạo ra *in situ* bằng các cách như: axyl hoá silylalen, đồng phân hoá ankynyl xeton,... Thí dụ:



7.3.3.4 Đi từ este axetilenđicacboxylat và 1,3-oxazole

Đimetyl axetilenđicacboxylat tác dụng với 1,3-oxazole theo kiểu phản ứng *Diels-Alder* tạo ra một sản phẩm cộng không bền, dễ tách loại CH_3CN tạo thành dẫn xuất 3,4-đicacboxylat của furan. Thí dụ:

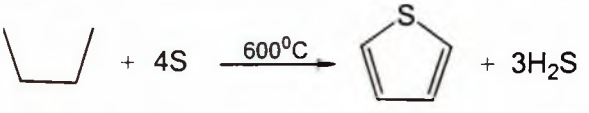


Phản ứng tương tự cũng xảy ra giữa đimetyl axetilenđicacboxylat với 4-hiđroxi-2-phenyl-1,3-oxazole.

7.3.4 Các phương pháp tổng hợp riêng vòng thiophen

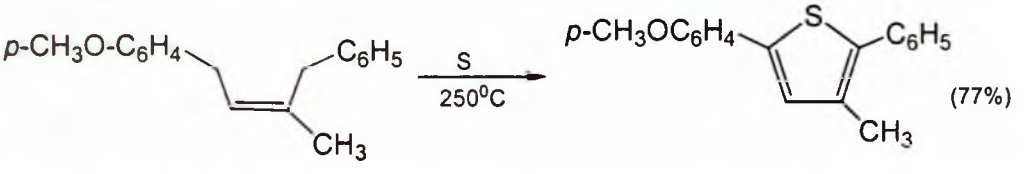
7.3.4.1 Đi từ butan, buten, butađien và lưu huỳnh

Dưới tác dụng của nhiệt (600^{0}C), butan (và đồng đẳng cao hơn), các anken và anka-1,3-đien tương ứng tác dụng với lưu huỳnh theo cơ chế gốc tự do sinh ra thiophen. Thí dụ:



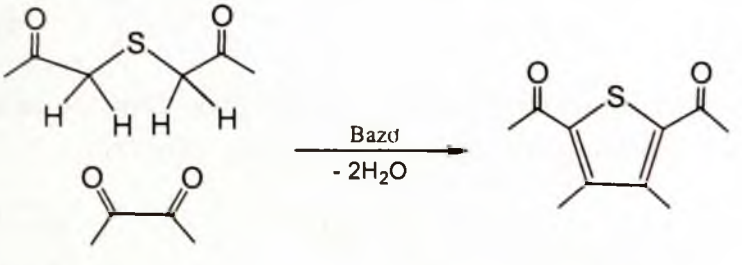
Phản ứng trên được dùng trong công nghiệp sản xuất thiophen. Có thể thay thế lưu huỳnh bằng anhiđrit sunfurơ.

Cloropren và isopren phản ứng với lưu huỳnh ở 445^{0}C cho 3-clorothiophen và 3-metylthiophen với hiệu suất lần lượt là 17% và 47%. Hiệu suất cao đạt được khi đun nóng anken có chứa nhóm thế aryl với lưu huỳnh. Thí dụ:

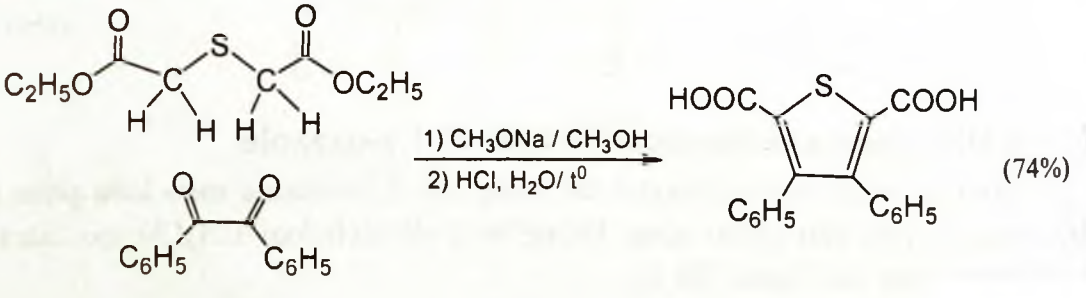


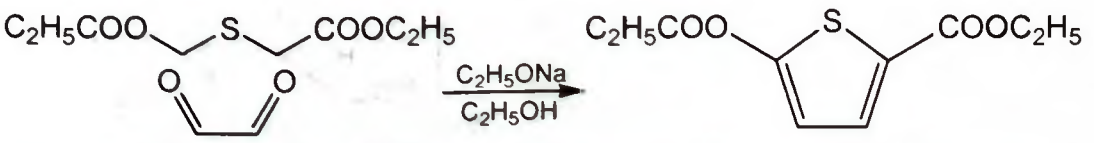
7.3.4.2 Đi từ hợp chất 1,2-đicacbonyl

Hợp chất 1,2-đicacbonyl ngưng tụ với este thiođiaxetat (hoặc thiobismetylen xeton) cho thiophen chứa hai nhóm thế cacboxi (hoặc cacbonyl) ở các vị trí 2 và 5:



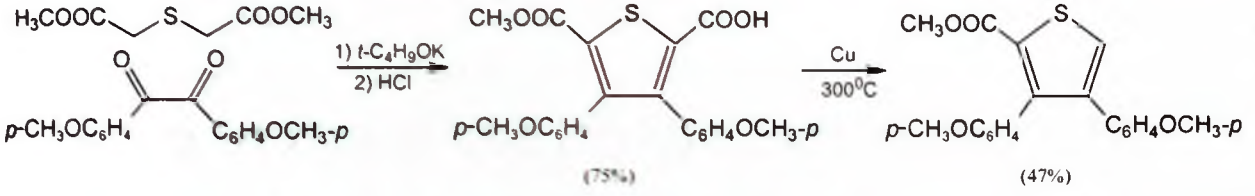
Đó là phản ứng *Hinsberg* để tổng hợp vòng thiophen. Thí dụ:





Khảo sát cơ chế phản ứng bằng nguyên tử đánh dấu cho thấy rằng trong phản ứng tổng hợp *Hinsberg* xảy ra hai quá trình anđol-croton hoá liên tiếp nhau.

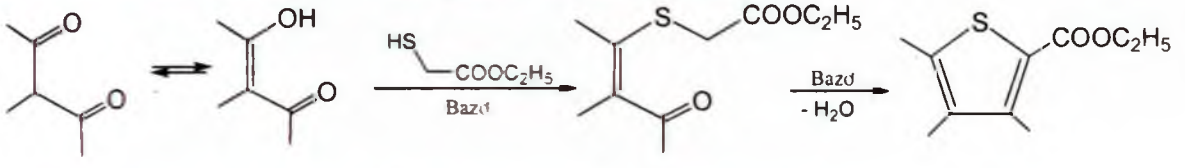
Tổng hợp *Hinsberg* là phương pháp thuận tiện để điều chế axit thiophen-2-cacboxylic có nhóm thế ở các vị trí 3, 4 vì nhóm cacboxy có thể bị đecacboxyl hoá. Thí dụ:



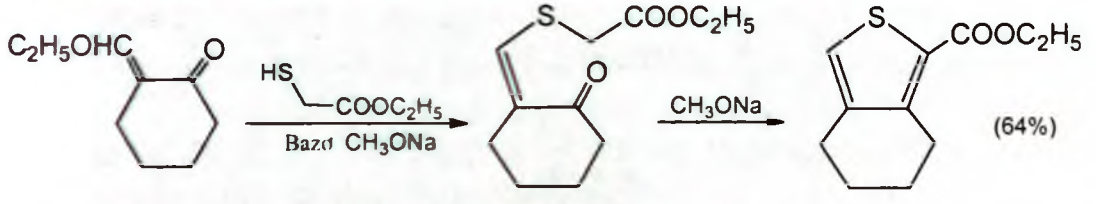
Chú ý rằng, nếu thay hợp phần chứa lưu huỳnh của phản ứng bằng các chất tương đồng chứa oxigen hoặc nitrogen ta sẽ được sản phẩm là các dẫn xuất của furan hoặc của pirole tương ứng.

7.3.4.3 Đi từ hợp chất 1,3-đicacbonyl và este thioglicolat

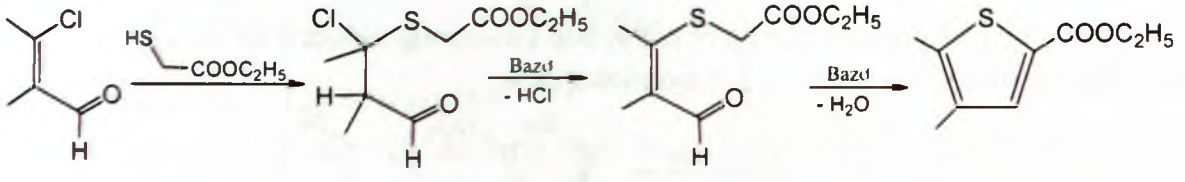
Khi có mặt một bazơ (piriđin, trietylamin) hợp chất 1,3-đicacbonyl ở dạng enol tác dụng với este thioglicolat tạo thành dẫn xuất của thiophen:



3-Xeto anđehit ở dạng etyl ete của enol cũng có phản ứng tương tự. Thí dụ:

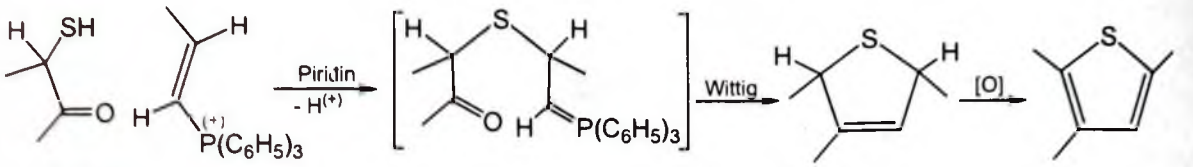


Đáng chú ý là có thể thay hợp chất 1,3-đicacbonyl bằng anđehit β-cloroacrilic để cũng tạo ra dẫn xuất của thiophen:

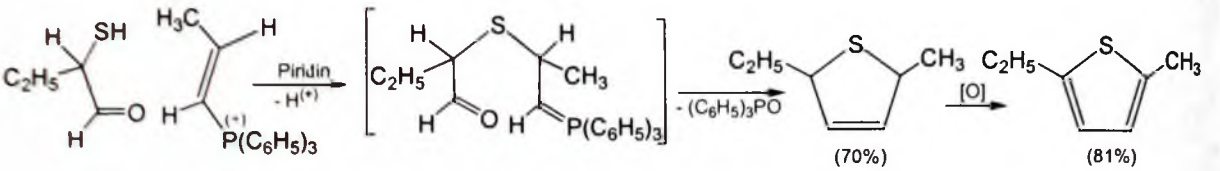


7.3.4.4 Đi từ hợp chất α-sunfanylcacbonyl và ion ankenylphosphoni

Hợp chất α-sunfanylcacbonyl tác dụng với ion ankenylphosphoni thoạt tiên sinh ra ylit phospho như một sản phẩm trung gian; sau đó ylit tham gia phản ứng *Wittig* nội phân tử tạo thành 2,5-đihiđrothiophen. Sau cùng, dùng chất oxi hoá êm dịu là cloranil (hay là tetracloroquinon) để thực hiện phản ứng thơm hoá:



Thí dụ:

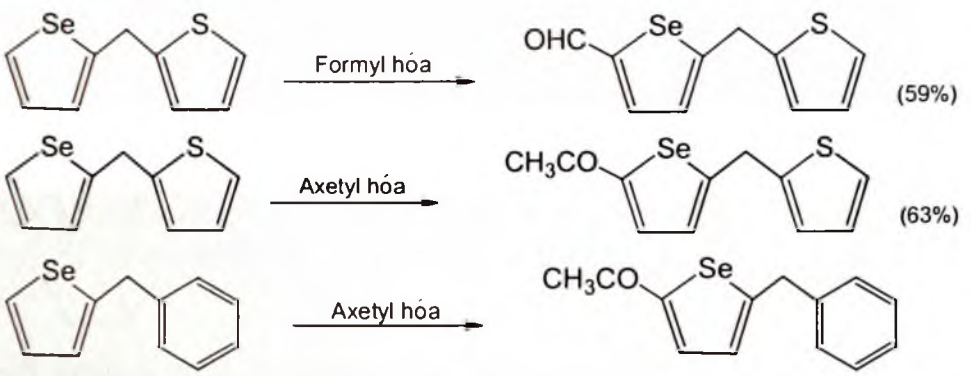


7.4 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP SELENOPHEN VÀ TELUROPHEN

7.4.1 Phản ứng của các vòng selenophen và telurophen

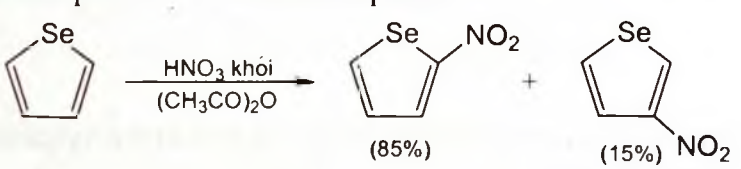
7.4.1.1 Phản ứng với tác nhân electrophin

Selenophen tham gia các phản ứng thế electrophin gần như thiophen, furan và pirole, song các phản ứng của telurophen bị hạn chế hơn vì vòng telurophen nhạy cảm hơn với axit. Các phản ứng thế electrophin được ưu tiên xảy ra ở vị trí 2. Khi formyl hoá ở 30°C, khả năng phản ứng tương đối tăng theo trình tự: thiophen (1), selenophen (3,6), telurophen (36,8) và furan (107). Khả năng phản ứng tương đối cao của selenophen so với thiophen và benzen được chứng minh bởi phản ứng formyl hoá và axetyl hoá các đihetarylmetan và hetarylphenylmetan. Thí dụ:



a) *Phản ứng nitro hoá*

Nitro hoá selenophen bằng axit nitric bốc khói trong anhiđrit axetic cho hỗn hợp sản phẩm gồm 2-nitroselenophen và 3-nitroselenophen:



Muốn có 2-nitroselenophen và 3-nitroselenophen tinh khiết, người ta đecacboxyl hoá các axit 5-nitro- và 4-nitroselenophen-2-cacboxylic.

Nitro hoá 2-axetylselenophen bằng hỗn hợp $HNO_3 + H_2SO_4$ cho một hỗn hợp sản phẩm gồm 2-axetyl-4-nitroselenophen (50%), 2-axetyl-5-nitroselenophen (8,5%) và

2,4-đinitroselenophen (41,5%). Điều đó chứng tỏ nhóm axetyl định hướng mạnh hơn dị nguyên tử Se.

Những cố gắng nhằm nitro hoá telurophen và axit telurophen-2-cacboxylic bằng HNO_3 trong $(CH_3CO)_2O$ đều không thành công.

b) *Phản ứng halogen hoá*

Halogen hoá selenophen xảy ra trước hết ở vị trí α, tuy vậy còn sinh ra các dẫn xuất đi-, tri-, tetrahalogen. Trong khi đó, telurophen và các dẫn xuất lại tạo hợp chất cộng-1,1 với halogen.

2-Cloroselenophen được điều chế bằng phản ứng giữa selenophen và sunfuryl clorua, còn 2-bromoselenophen được tổng hợp từ selenophen nhờ brom hoá bằng 1mol NBS trong CCl_4. Phản ứng giữa selenophen với lượng dư brom cho 2,3,4,5-tetrabromoselenophen đạt hiệu suất cao. Muốn có 2,5-đibromo- và 2,3,5-tribromoselenophen, người ta cho selenophen tác dụng với hai hoặc ba mol brom trong axit axetic.

2-Iođoselenophen sinh ra khi iot hoá selenophen bằng iot có mặt oxit thủy ngân(II).

c) *Phản ứng axyl hoá*

Formyl hoá telurophen bằng $HCON(CH_3)C_6H_5/POCl_3$ hoặc $HCON(CH_3)_2/POCl_3$ sinh ra selenophen-2-cacbanđehit.

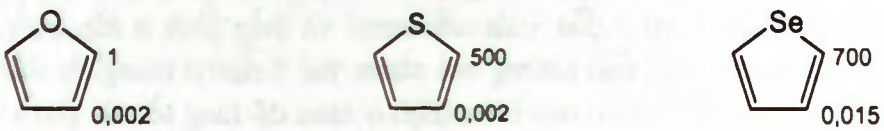
Selenophen và telurophen tác dụng với $(CH_3CO)_2O/SnCl_4$ lần lượt cho 2-axetylselenophen và 2-axetyltelurophen.

Khi đun nóng selenophen và telurophen với $(CF_3CO)_2O$ thu được lần lượt 2-(trifluoroaxetyl)selenophen và 2-(trifluoroaxetyl)telurophen.

7.4.1.2 Các phản ứng khác

a) *Phản ứng trao đổi đeuteri*

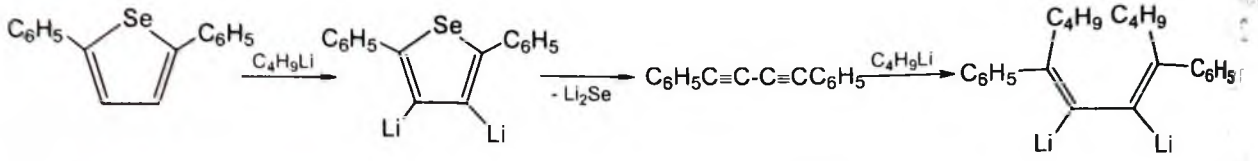
Đối với selenophen, phản ứng trao đổi đeuteri được thực hiện trong DMSO có mặt lithi hoặc kali butoxit xảy ra ở vị trí α nhanh hơn ở vị trí β khoảng 50000 lần. Sự chênh lệch đó ở furan là 500 lần, còn ở thiophen là 250000 lần. Dưới đây là tốc độ tương đối của sự trao đổi đeuteri ở furan, thiophen và selenophen:



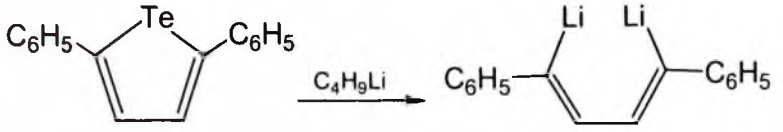
b) *Phản ứng với hợp chất hữu cơ lithi*

Selenophen và các dẫn xuất dễ dàng phản ứng với các hợp chất hữu cơ lithi. Chẳng hạn, selenophen tác dụng với etyllithi cho dẫn xuất 2-lithiosenolphen. Tương tự như vậy, 2-metylselenophen tác dụng với butyllithi cho dẫn xuất 5-lithio- còn 3-metoxiselenophen cho dẫn xuất 2-lithio.

Đáng lưu ý là 2,5-diphenylselenophen tác dụng với butyllithi thoạt tiên tạo ra dẫn xuất 3,4-đilithio-, sau đó mở vòng thành điyn, rồi điyn lại phản ứng tiếp với butyllithi:

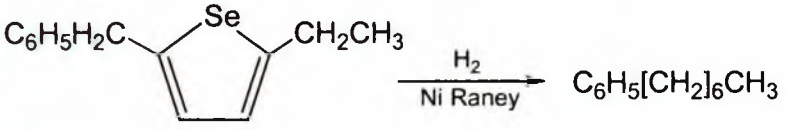


Khác với 2,5-điphenylselenophen, 2,5-điphenyltelurophen phản ứng với butyllithi lại sinh ra dẫn xuất 1,4-đilithio- của 1,4-điphenylbuta-1,3-đien:



c) *Phản ứng khử*

Phản ứng khử 2-benzyl-5-etylselenophen nhờ Ni Raney cho 1-phenylheptan:



Khử 2-selenienyl 2-thienyl xeton theo phương pháp *Wolff-Kishner* cho 2-pentenyl thiophen cùng với 2-selenienyl(2′-thienyl)metan.

7.4.2 Phản ứng của một số dẫn xuất thế

7.4.2.1 Dẫn xuất ankyl

Các metylselenophen có thể bị oxi hoá tạo thành axit cacboxylic tương ứng, còn phản ứng brom hoá theo cơ chế gốc sinh ra dẫn xuất bromometyl, dẫn xuất này tham gia các phản ứng thế nucleophin.

2-(Clorometyl)selenophen tham gia dung môi phân trong metanol nhanh hơn benzyl clorua tới 10^4 lần. Khảo sát một cách định lượng phản ứng dung môi phân một số $HrCH(CH_3)OCOCH_3$ trong etanol 30% ở 60^0C cho thấy tốc độ tương đối như sau:

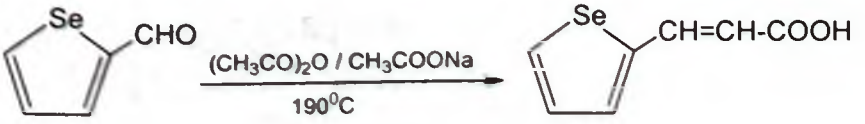
Hr :	2-Thienyl	2-Selenienyl	2-Furyl	2-Telurienyl
$k_{tđ}$:	1	1,67	3,03	5,63

Các số liệu trên chứng tỏ mức độ giải tỏa điện tích dương của các cacbocation $HrCH^{(+)}CH_3$ biểu hiện cao nhất ở dẫn xuất telurienyl và thấp nhất ở dẫn xuất thienyl. Trái lại, xét ở mức độ nhạy cảm của ảnh hưởng bởi nhóm thế 5-metyl trong Hr thì cao nhất là ở furyl và thấp nhất ở telurienyl; điều này biểu hiện ở mức độ tăng tốc độ phản ứng (Δk) khi đưa nhóm CH_3 vào vị trí 5 của Hr:

Hr :	2-Thienyl	2-Selenienyl	2-Furyl	2-Telurienyl
Δk ở 25^0C:	70	23,3	160	11,8

7.4.2.2 Anđehit, xeton và axit cacboxylic

Các selenophen và telurophen anđehit và xeton tham gia các phản ứng tương tự các anđehit và xeton thơm. Chẳng hạn selenophen-2-cacbanđehit tham gia các phản ứng *Perkin*, *Wittig*, ngưng tụ với axit phenylaxetic (có mặt trietylamin và piriđin), oxi hoá bằng H_2O_2 (sinh ra axit), v.v... Thí dụ:



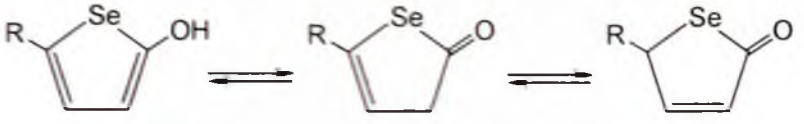
Telurophen-2-cacbanđehit có thể bị khử bởi $LiAlH_4$ tạo thành dẫn xuất 2-hiđroximetyl hoặc tham gia phản ứng *Wolff-Kishner* cho 2-metyltelurophen.

Các axit selenophen-2-cacboxylic và telurophen-2-cacboxylic đều mạnh hơn axit benzoic, song yếu hơn chất tương đồng thiophen và nhất là so với chất tương đồng furan (xem 7.2.4.1). Cả hai axit trên đều tham gia các phản ứng tạo thành dẫn xuất ở nhóm chức một cách bình thường.

7.4.2.3 Các dẫn xuất amino- và hiđroxi-

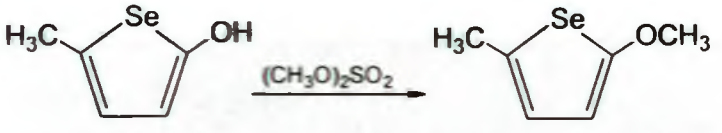
Các aminoselenophen là những hợp chất nói chung không bền và được phân lập ở dạng dẫn xuất *N*-axetyl hoặc *N*-formyl. Các nhóm thế hút electron như axetyl, formyl, nitro, ... ở vị trí kề bên nhóm amino làm cho các amin trở nên bền vững và có thể tham gia phản ứng điazo hoá.

2-Hiđroxiselenophen tồn tại chủ yếu ở dạng lacton không no, nhất là dạng α,β-không no:

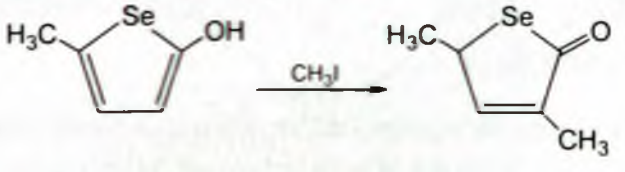


R = H, CH_3

Metyl hoá 2-hiđroxi-5-metylselenophen bằng đimetyl sunfat cho sản phẩm chính là **dẫn xuất *O*-metyl**:



Trong khi đó, sản phẩm của phản ứng với metyl iođua lại là dẫn xuất *C*-metyl:

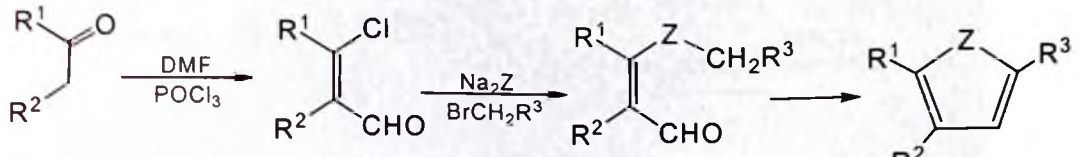


7.4.3 Tổng hợp các vòng selenophen và telurophen

Có khá nhiều phương pháp tổng hợp các vòng selenophen và telurophen, nhất là các dẫn xuất benzo của chúng. Sau đây là một số phương pháp tổng hợp các vòng selenophen và telurophen đơn giản.

7.4.3.1 Đóng vòng anđehit α,β-không no chứa nhóm thế β-$SeCH_2R$ hoặc β-$TeCH_2R$

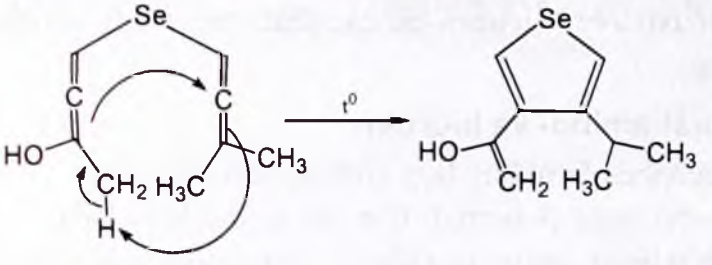
Các anđehit không no dùng để đóng vòng được điều chế từ xeton $R^1COCH_2R^2$ và dẫn xuất halogen $BrCH_2R^3$. Sơ đồ phản ứng như sau:



Z = Se hoặc Te $R^3 = COOC_2H_5$, CHO, $COCH_3$ hoặc NO_2.

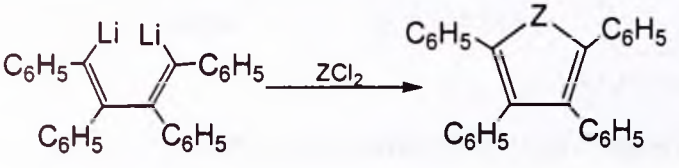
7.4.3.2 Đóng vòng đialenyl selenua

Đây là một phản ứng "en"nội phân tử nhờ tác dụng của nhiệt. Thí dụ:



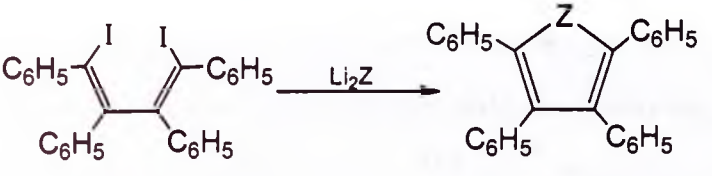
7.4.3.3 Đi từ 1,4-đilithiobuta-1,3-đien hoặc 1,4-đihalobuta-1,3-đien

1,4-Đithio-1,2,3,4-tetraphenylbuta-1,3-đien (sinh ra từ phản ứng của điphenylaxetilen với lithi) tác dụng với halogenua seleni và halogenua teluri sinh ra các dẫn xuất tetraphenyl của selenophen và telurophen:



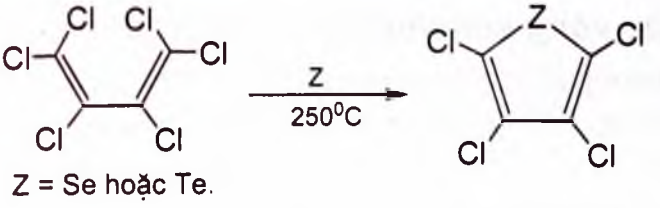
Z = Se hoặc Te.

Các dẫn xuất tetraphenyl này cũng sinh ra từ 1,4-điiođotetraphenylbutađien:



Z = Se hoặc Te.

Tương tự như vậy, trong điều kiện khắc nghiệt hexaclorobutađien phản ứng với Se hoặc Te sinh ra dẫn xuất 2,3,4,5-tetracloro của selenophen hoặc telurophen:



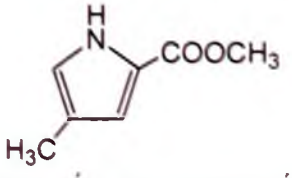
Z = Se hoặc Te.

7.5 CÁC HỢP CHẤT CHỨA DỊ VÒNG NĂM CẠNH-MỘT DỊ TỬ CÓ TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

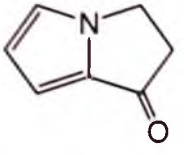
7.5.1 Các hợp chất chứa vòng pirole có trong thiên nhiên

7.5.1.1 Các hợp chất chỉ chứa một vòng pirole hoặc chuỗi axiclic gồm nhiều vòng pirole

Không kể các hợp chất chứa vòng tetrahiđropirole như các α-amino axit L-prolin, L-hiđroxiprolin và các ankaloit nicotin, hygrin, stachyđrin,... ta có thể dẫn ra đây một số hợp chất chỉ chứa một vòng pirole là hai pheromon sau:

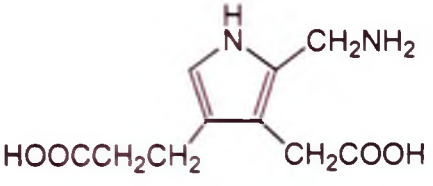


(do loài kiến *Atta texana* tiết ra)

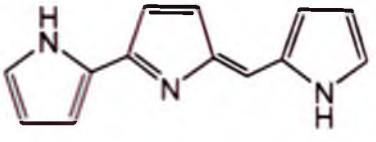


(do loài bướm *Licorea ceres* tiết ra)

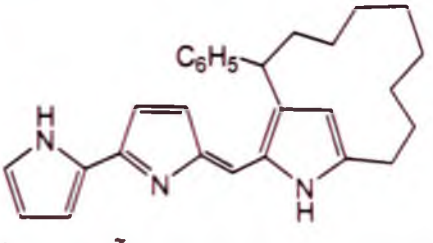
Chất trung gian cơ bản của quá trình sinh tổng hợp các heme và clorophin là porphobilinogen – một dẫn xuất ba lần thế của pirole:



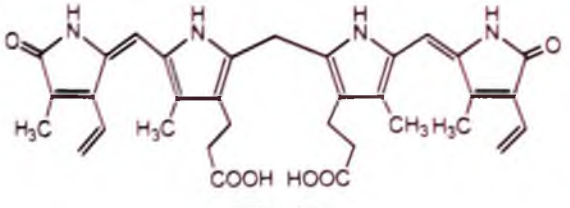
Một số vi khuẩn sống trong nước hoặc đất tổng hợp được các chất kháng nấm và khuẩn gọi là prođigiosin, đó là những hợp chất chứa ba vòng pirole với cấu trúc nền như sau:



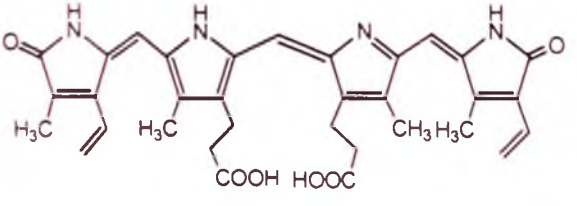
Thí dụ *Streptomyces longisporus ruber* tạo ra metaxicloprođigiosin là một chất màu đỏ có công thức cấu tạo dưới đây:



Trong số các hợp chất chứa chuỗi axiclic 4 vòng pirole có các sắc tố mật là bilirubin và biliverđin:



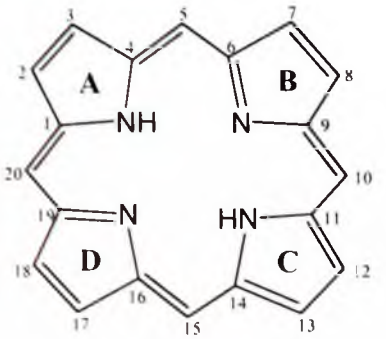
Bilirubin



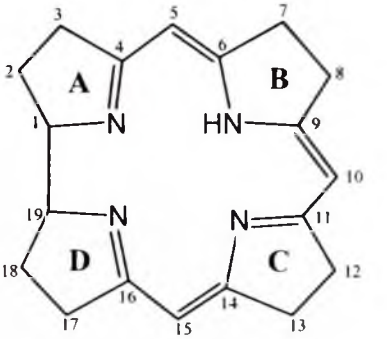
Biliverđin

7.5.1.2 Các hợp chất chứa hệ xiclic gồm bốn vòng pirole

Đa số hợp chất loại này có bộ khung porphin, đó là hệ phân tử gồm 4 vòng pirole nối với nhau ở các vị trí 2 và 5 bởi 4 nhóm =CH– tạo thành vòng lớn phẳng và có tính thơm. Ngoài porphin, cũng cần kể đến corin.



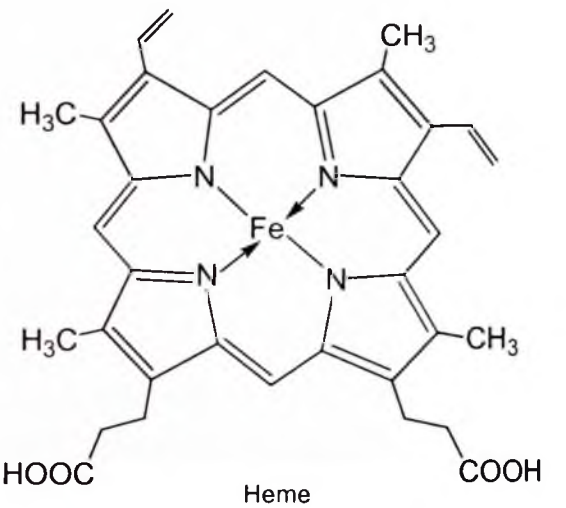
Porphin



Corin

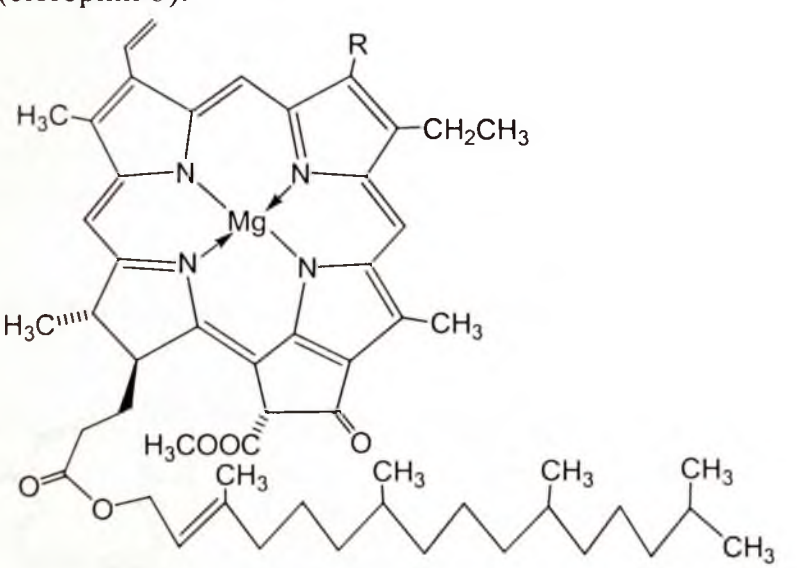
Các dẫn xuất thế ở các vị trí 3 và 4 của bốn vòng pirole trong phân tử porphin được gọi là các porphirin. Đó là bộ khung cơ bản của nhiều hợp chất thiên nhiên quan trọng như hemoglobin, clorophin, ...

Hemoglobin được cấu thành từ một protein với cấu trúc phức tạp là globin (96%) và 4 nhóm prosthetic là các heme (4%). Heme là phức của ion sắt với một porphirin cụ thể gọi là protoporphirin IX. Hemoglobin làm nhiệm vụ chuyên chở oxigen từ phổi đến các tế bào.



Heme

Clorophin có bản chất là phức của Mg^{2+} với một số porphirin là phytyl phaeophorbide *a* (trường hợp clorophin-*a*) hoặc phytyl phaeophorbide *b* (clorophin-*b*):



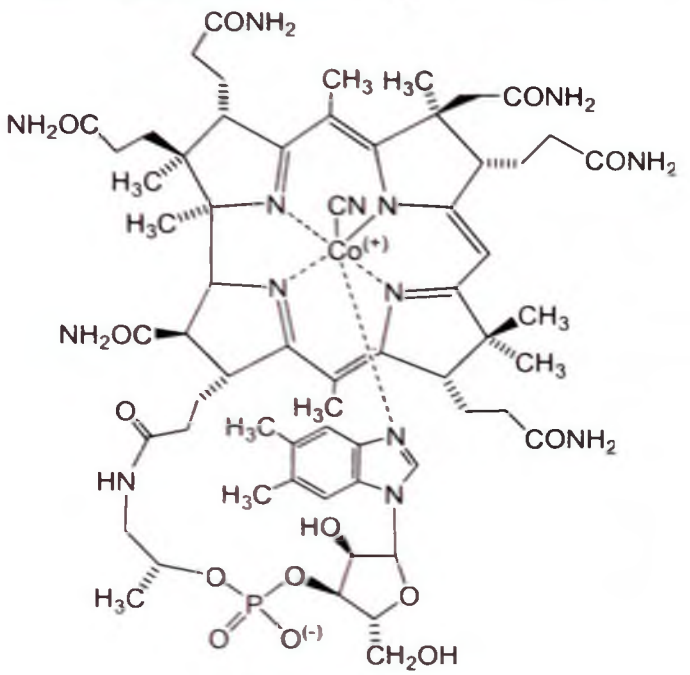
R = CH_3 Clorophin-*a*

R = CHO Clorophin-*b*

Clorophin có trong cây xanh, tạo nên màu xanh cho lá cây và có nhiệm vụ hấp thụ năng lượng ánh sáng trong quá trình quang hợp tạo thành cacbohiđrat.

Clorophin được *R.B. Woodward* tổng hợp toàn phần tử năm 1960.

Vitamin B_{12} (hay là xianocobalamin) có bản chất là phức của coban với bộ khung corin chứa nhiều nhóm thế khác nhau, mà có cấu trúc phức tạp nhất là nhóm thế ở vị trí 17 (ở vòng D). Đó là nhóm propionamit *N*-thế bằng một nhóm propyl chứa nhóm ribophosphat nối với vị trí 1 của 5,6-đimetylbenzimiđazole (có N^3 liên kết phối trí với coban).



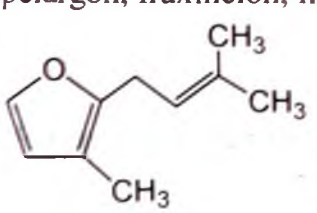
Vitamin B_{12}

Cấu trúc của vitamin B_{12} được *Hodgkin* xác định vào năm 1955, sau đó một thời gian *R.B. Woodward* và *A. Eschenmoser* đã thành công trong việc tổng hợp toàn phần vitamin này. Vitamin B_{12} thương mại được điều chế bằng phương pháp lên men.

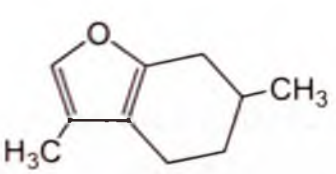
7.5.2 Các hợp chất chứa vòng furan và thiophen có trong thiên nhiên

7.5.1.2 Vòng furan

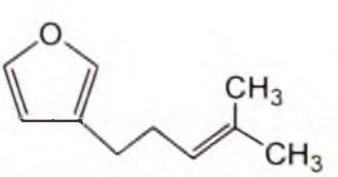
Không kể các hợp chất chứa vòng hiđrofuran (axit ascorbic, các furanozơ, các butenolide, ...), trong thiên nhiên không có nhiều hợp chất chứa vòng furan thực thụ (không tính các benzofuran). Phần lớn các hợp chất này có trong tinh dầu. Chẳng hạn: rosefuran (tinh dầu hoa hồng), menthofuran (tinh dầu bạc hà), perilen, dendrolasin, đehiđrofuropelargon, fraxinelon, frelingin, ...



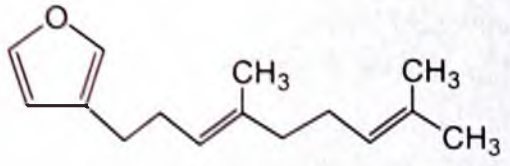
Rosefuran



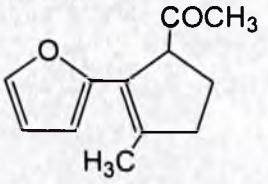
Menthofuran



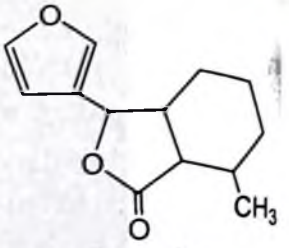
Perilen



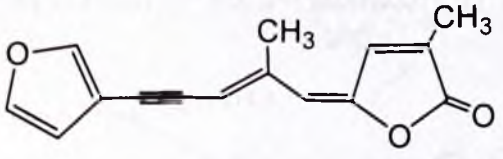
Đenđrolasin



Đehiđrofuropelargon



Fraxinelon

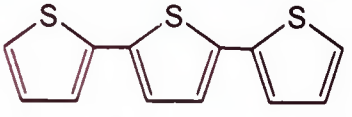


Frelingin

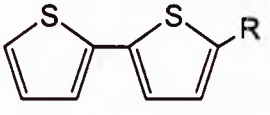
Người ta tìm thấy trong cafe rang một số dẫn xuất đơn giản của furan như 5-metylfurfural, ancol furfurylic, (2-furyl)metanthiol, v.v...

7.5.2.2 Vòng thiophen

Rất hiếm gặp các hợp chất chứa vòng thiophen trong thiên nhiên. Tuy vậy, năm 1947 *Zechmeister* phân lập được α,α -terthienyl từ hoa của một loài cây châu Phi là *Tagetes erecta*. Một số dẫn xuất của α,α -bithienyl cũng đã được phân lập từ rễ của một số loài cây:



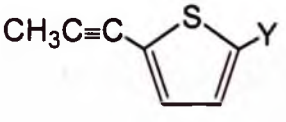
α,α -Terthienyl



α,α -Bithienyl

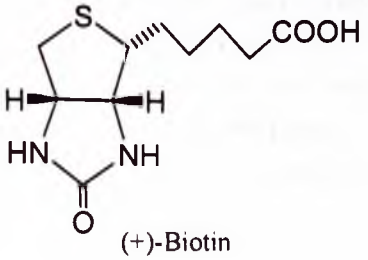
R = -CH=CHCH=CH$_2$
-C≡CCH=CH$_2$
-C≡CCH$_2$CH=CH$_2$

Cũng từ nguồn thực vật người ta đã phân lập được một số dẫn xuất 2-Y-5-(prop-1-inyl)thiophen:



Y = -CH=O
-C$_6$H$_5$
-CH=CHCOOCH$_3$

Trong số các hợp chất chứa vòng tetrahiđrothiophen (thiolan) phải kể đến vitamin H hay biotin, chiết được từ nấm men, gan, lòng đỏ trứng,...



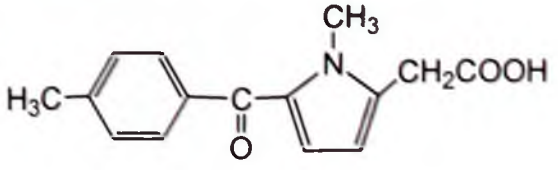
(+)-Biotin

7.5.3 Các hợp chất chứa dị vòng năm cạnh-một dị tử có ứng dụng thực tiễn

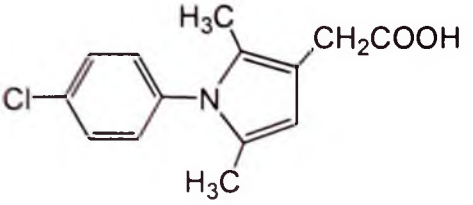
7.5.3.1 Các hợp chất chứa vòng pirole

Ta biết rằng nhiều hợp chất thiên nhiên giữ vai trò quan trọng không thể thiếu được như prolin, clorophin, heme của hemoglobin,... Các pheromon rất cần đối với một số sinh vật, các prodigiosin là những chất kháng khuẩn, kháng nấm.

Nhiều chất tổng hợp là dẫn xuất của pirole được dùng làm dược phẩm: chẳng hạn, tolmetin và clopirac có dược tính vừa giống thuốc hạ sốt aspirin vừa giống thuốc trị viêm khớp indomethaxin:

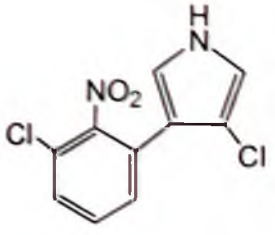


Tolmetin

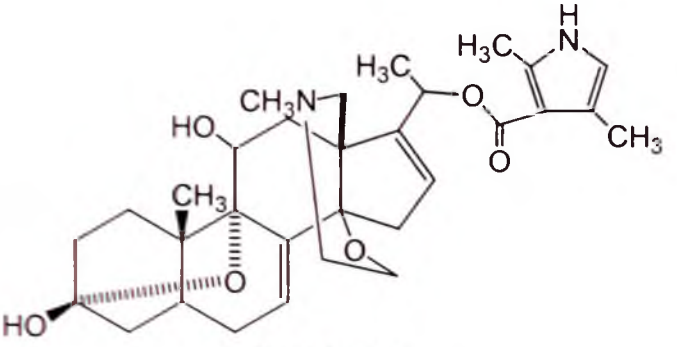


Clopirac

Trong lĩnh vực chất kháng sinh, cần nêu ra đây những chất sau đây:

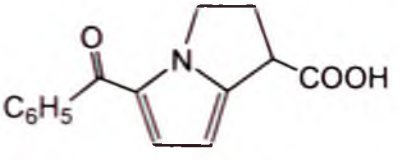


Pironitrin



Batrachotoxin

Đáng lưu ý là thuốc chống viêm ketorolac đã từng được xếp vào tốp 100 dược phẩm bán chạy nhất ở Mỹ:

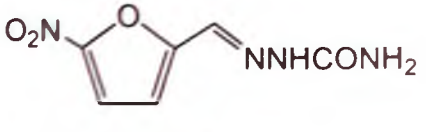


Ketorolac

7.5.3.2 Các hợp chất chứa vòng furan

Furan-2-cacbanđehit (furfural) là một hoá chất công nghiệp, được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực polime và tổng hợp hữu cơ.

Một số dẫn xuất của 5-nitrofurfural là những dược phẩm quan trọng, chẳng hạn, nitrofurazon là thuốc diệt khuẩn. Một dẫn xuất khác của furan là ranitiđin được dùng để chữa bệnh đau dạ dày:



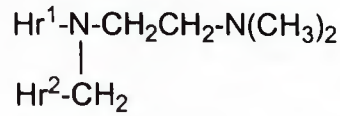
Nitrofurazon

Ranitiđin

Có ứng dụng thực tiễn rộng rãi hơn là các dẫn xuất của tetrahiđrofuran, bao gồm các -furanozơ, axit ascorbic, thuốc trị HIV-AIDS (ziđovuđin, inđinavir, ...), v.v...

7.5.3.3 Các hợp chất chứa vòng thiophen

Ngoài biotin (vitamin H) – dẫn xuất của tetrahiđrothiophen, loại hợp chất chứa vòng thiophen có ứng dụng làm dược phẩm phổ biến nhất là các thuốc kháng histamin có cấu trúc tương tự tripelenamin. Đó là methapyrilen, thenylpyramin, cloropyrilen và methaphenylen:



Tripelenamin	Hr^1 = 2-piriđyl	Hr^2 = phenyl
Methapyrilen	Hr^1 = 2-piriđyl	Hr^2 = 2-thienyl
Thenylpyramin	Hr^1 = 2-piriđyl	Hr^2 = 3-thienyl
Cloropyrilen	Hr^1 = 2-piriđyl	Hr^2 = 5-cloro-2-thienyl
Methaphenylen	Hr^1 = phenyl	Hr^2 = 2-thienyl

Các hợp chất tương đồng thiophen của phenyletylamin và phenylalanin là (2-thienyl)etylamin và β-(2-thienyl)alanin cũng vẫn giữ được hoạt tính sinh học đáng chú ý.

8 DẪN XUẤT BENZO CỦA DỊ VÒNG THƠM NĂM CẠNH CHỨA MỘT DỊ TỬ

8.1 PHẢN ỨNG CỦA INĐOLE

8.1.1 Phản ứng với các tác nhân electrophin *401*
8.1.1.1 Proton hóa 401
8.1.1.2 Nitro hóa 402
8.1.1.3 Halogen hóa 403
8.1.1.4 Ankyl hóa 404
8.1.1.5 Axyl hóa 405
8.1.1.6 Phản ứng với anđehit và xeton 407
8.1.1.7 Phản ứng *Michael* với xeton, nitrin và hợp chất nitro α,β-không no 407
8.1.1.8 Phản ứng *Mannich* 408
8.1.1.9 Phản ứng với muối điazoni 409
8.1.2 Phản ứng tạo thành và chuyển hoá các dẫn xuất kim loại *409*
8.1.3 Các phản ứng khác ở vòng inđole *413*
8.1.3.1 Phản ứng với các gốc tự do 413
8.1.3.2 Phản ứng với cacben 413
8.1.3.3. Các phản ứng perixiclic và quang hóa 414
8.1.3.4 Các phản ứng oxi hóa và khử 415
8.1.4 Phản ứng của một số dẫn xuất thế *417*
8.1.4.1 Ankylinđole 417
8.1.4.2 Anđehit, xeton và axit cacboxylic 417
8.1.4.3 Aminoinđole hay inđolamin 418
8.1.4.4 Oxinđole, inđoxyl và isatin 418

8.2 TỔNG HỢP INĐOLE

8.2.1 Đi từ phenylhiđrazon của anđehit và xeton.Tổng hợp Fischer *421*
8.2.2 Đi từ o-(2-oxoankyl)anilin. Tổng hợp Reissert và tổng hợp Leimgruber-Batcho *424*
8.2.3 Đi từ o-ankylanilit. Tổng hợp Madelung *425*
8.2.4 Đi từ hợp chất α-arylaminocacbonyl. Tổng hợp Bischler *427*
8.2.5 Đi từ p-quinon và enamin.Tổng hợp Nenitzescu *427*
8.2.6 Tổng hợp nhờ chất xúc tác paladi *428*
8.2.6.1 Phương pháp *Mori* và *Ban* 428
8.2.6.2 Phương pháp *Hegedus* 429
8.2.6.3 Phương pháp *Larock* 429
8.2.7 Các phương pháp khác *429*
8.2.7.1 Đi từ sunfinamit 429
8.2.7.2 Đi từ dẫn xuất ortho thế của nitrobenzen 430
8.2.8 Tổng hợp một số dẫn xuất đặc biệt của inđole *430*
8.2.8.1 Tổng hợp oxinđole 430
8.2.8.2 Tổng hợp inđoxyl 431
8.2.8.3 Tổng hợp isatin 431

8.3 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP BENZOFURAN VÀ BENZOTHIOPHEN

8.3.1 Phản ứng của benzofuran và benzothiophen *432*
8.3.1.1 Phản ứng thế electrophin 432
8.3.1.2 Phản ứng tạo thành và chuyển hoá dẫn xuất lithio 434
8.3.1.3 Các phản ứng khác ở vòng 436

8.3.2 Tổng hợp benzofuran và benzothiophen 437
8.3.2.1 Các phương pháp tổng hợp chung 437
8.3.2.2 Các phản ứng tổng hợp riêng 439

8.4 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP ISOINĐOLE, ISOBENZOFURAN VÀ BENZO[C]THIOPHEN

8.4.1 Isoinđole 440
8.4.1.1 Phản ứng của isoinđole 440
8.4.1.2 Tổng hợp isoinđole 442
8.4.2 Isobenzofuran và benzo[c]thiophen 444
8.4.2.1 Phản ứng của isobenzofuran và benzo[c]thiophen 444
8.4.2.2 Tổng hợp isobenzofuran và benzo[c]thiophen 445

8.5 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP CACBAZOLE, ĐIBENZOFURAN VÀ ĐIBENZOTHIOPHEN

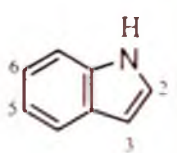
8.5.1 Cacbazole 446
8.5.1.1 Phản ứng của cacbazole 446
8.5.1.2 Tổng hợp cacbazole 447
8.5.2 Đibenzofuran và đibenzothiophen 448
8.5.2.1 Phản ứng của đibenzofuran và đibenzothiophen 448
8.5.2.2 Tổng hợp đibenzofuran và đibenzothiophen 449

8.6 CÁC HỢP CHẤT CHỨA VÒNG INĐOLE, BENZOFURAN VÀ BENZOTHIOPHEN CÓ TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

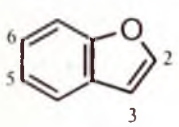
8.6.1 Các hợp chất chứa vòng inđole 450
8.6.1.1 Tryptophan và các sản phẩm chuyển hoá sinh học 450
8.6.1.2 Ankaloit chứa vòng inđole 451
8.6.1.3 Phẩm nhuộm indigo 454
8.6.1.4 Dược phẩm thiên nhiên và tổng hợp 455
8.6.2 Các hợp chất chứa vòng benzofuran và benzothiophen 456
8.6.2.1 Hợp chất chứa vòng benzofuran 456
8.6.2.2 Hợp chất chứa vòng benzothiophen 458

Các dẫn xuất monobenzo của dị vòng thơm năm cạnh chứa một dị tử gồm hai dãy là các benzo[*b*] và các benzo[*c*].

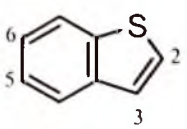
Dãy thứ nhất gồm có:



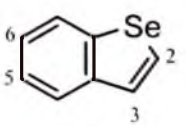
Indole
Benzo[*b*]pirole
t_{nc} = 53°C
t_s = 254°C



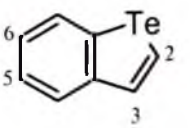
Benzofuran
Benzo[*b*]furan
t_{nc} = -18°C
t_s = 174°C



Benzothiophen
Benzo[*b*]thiophen
t_{nc} = 32°C
t_s = 221°C

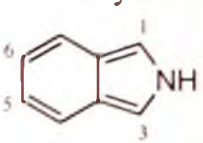


Benzoselenophen
Benzo[*b*]selenophen
t_{nc} = 53 - 54°C
t_s = 238,5 - 240°C

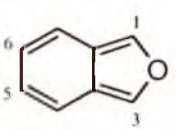


Benzotelurophen
Benzo[*b*]telurophen
t_{nc} = 65 - 66°C
-

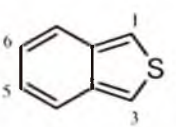
Dãy thứ hai gồm có:



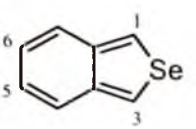
Isoindole
Benzo[*c*]pirole



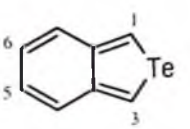
Isobenzofuran
Benzo[*c*]furan



Isobenzothiophen
Benzo[*c*]thiophen



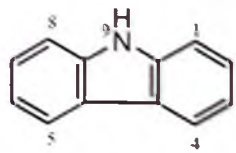
Benzo[*c*]selenophen



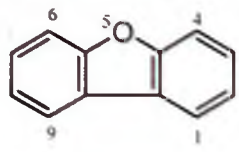
Benzo[*c*]telurophen

Dãy thứ nhất quan trọng hơn dãy thứ hai, đặc biệt *inđole* có mặt trong phân tử của nhiều hợp chất quan trọng.

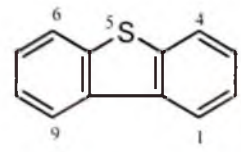
Các dẫn xuất đibenzo gồm các chất sau đây:



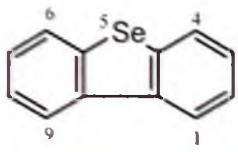
Cacbazole
(Đibenzopirole)
t_{nc} = 185 – 186°C



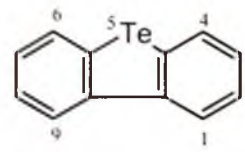
Đibenzofuran
t_{nc} = 86 – 87°C



Đibenzothiophen
t_{nc} = 97°C



Đibenzoselenophen



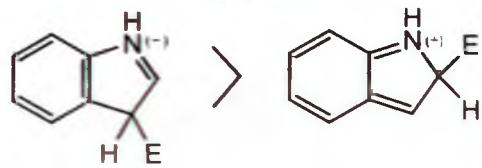
Đibenzotelurophen

Cacbazole được nghiên cứu nhiều hơn và cũng có nhiều ứng dụng hơn bốn chất còn lại.

8.1 PHẢN ỨNG CỦA INĐOLE

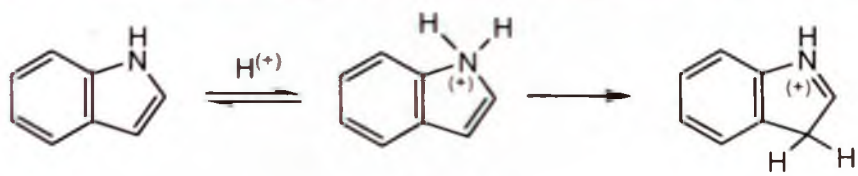
8.1.1 Phản ứng với các tác nhân electrophin

Như đã biết, vòng pirole có khả năng phản ứng electrophin cao hơn vòng benzen (xem 7.2.2.2) ; vì vậy phản ứng với các tác nhân electrophin xảy ra ở phía dị vòng, với sự ưu tiên vào vị trí 3 nhờ tạo ra sản phẩm trung gian bền hơn:



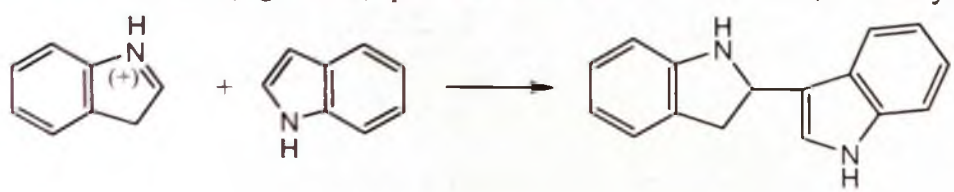
8.1.1.1 Proton hóa

Tương tự pirole, inđole là một bazơ rất yếu với pK_a bằng -3,5 (3-metylinđole -4,6; 2-metylinđole -0,3). Trong axit vô cơ mạnh, thí dụ H_2SO_4, inđole bị proton hóa thoạt tiên tạo ra ion 1*H*-inđoli kém bền, nó chuyển hóa nhanh chóng thành ion 3*H*-inđoli rất bền:



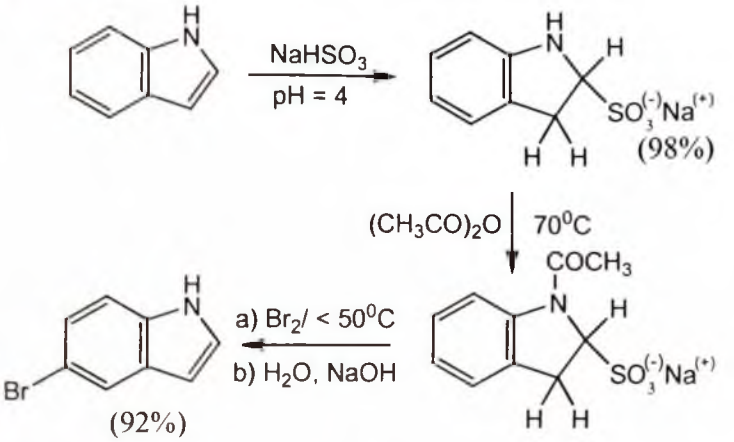
Cation 1*H*-inđoli Cation 3*H*-inđoli

Cation 3*H*-inđoli tác dụng với một phân tử inđole sinh ra đime là 2-(inđol-3-yl)inđolin:

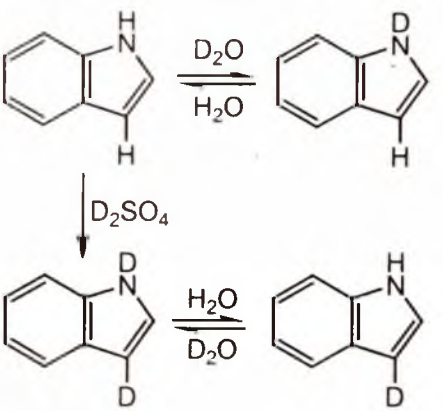


Phản ứng có thể tiếp diễn tạo thành trime và oligome cao hơn.

Cũng nhờ tính chất electrophin, cation 3*H*-inđoli tác dụng với natri hiđrosunfit tạo ra muối natri inđolin-2-sunfonat là chất dễ kết tinh. Các tinh thể của muối này tác dụng với anhiđrit axetic tạo thành dẫn xuất *N*-axetyl có thể đem halogen hóa hoặc nitro hóa ở C^5 rồi thủy phân để thu được dẫn xuất 5-halo- hoặc 5-nitroinđole. Thí dụ:

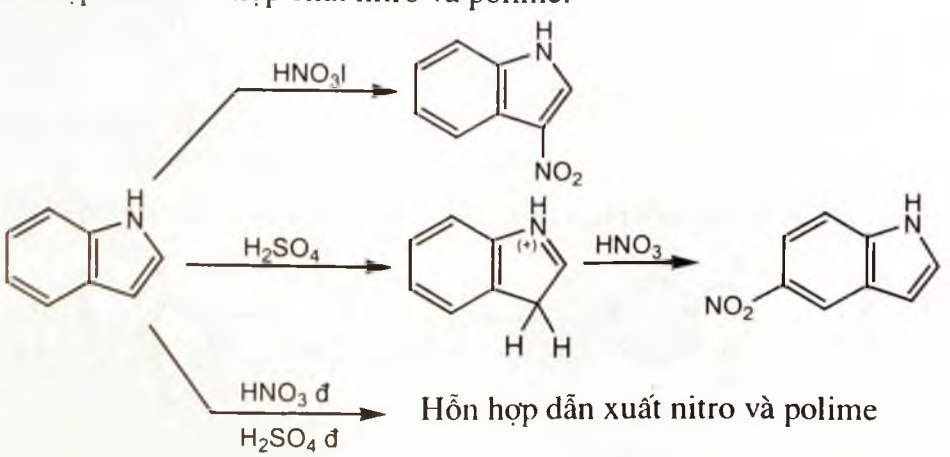


Phản ứng đeuteri hóa inđole bằng D_2O xảy ra nhanh chóng ở vị trí 1. Nếu có mặt D_2SO_4, sẽ xảy ra sự điđeuteri hóa ở hai vị trí 1 và 3, sản phẩm sinh ra sẽ trao đổi ND/ NH cho 3-đeuteroinđole:

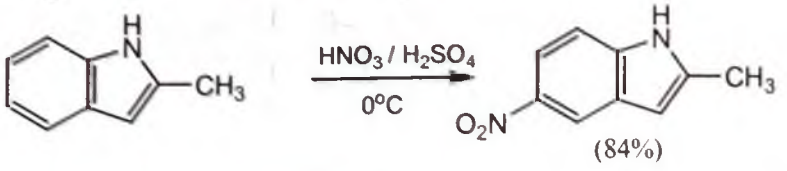


8.1.1.2 Nitro hóa

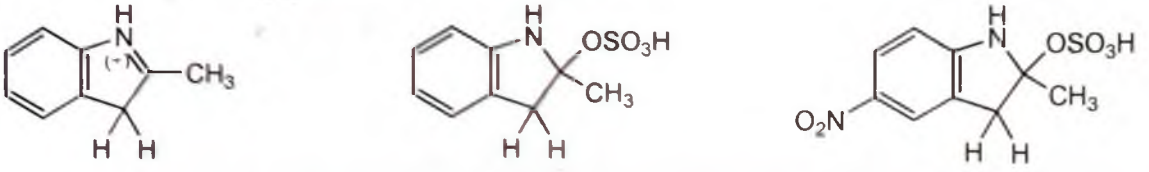
Inđole bị nitro hóa trong axit nitric loãng cho 3-nitroinđole; khi dùng axit sunfuric đặc và cho thêm từ từ natri nitrat phản ứng nitro hóa lại xảy ra ở vị trí 5 (vì cation 3*H*-inđoli tham gia phản ứng). Nếu dùng hỗn hợp HNO_3 và H_2SO_4 sẽ sinh ra một hỗn hợp sản phẩm khó phân lập chứa các hợp chất nitro và polime:



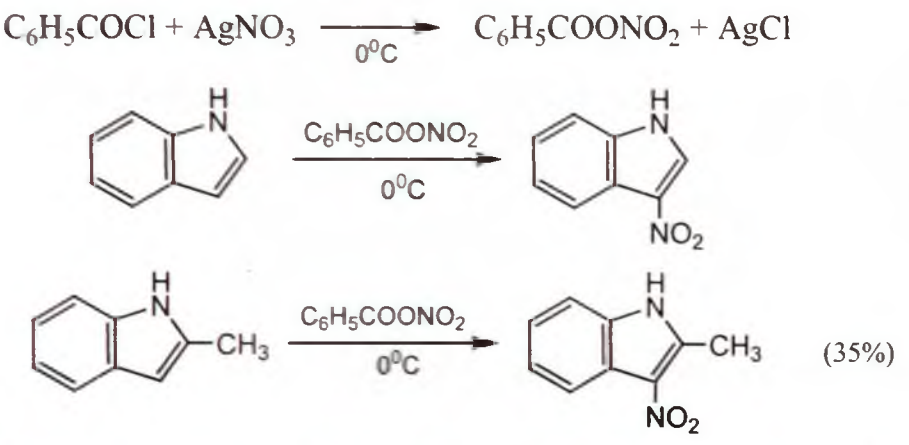
Tuy nhiên, cũng dùng hỗn hợp $HNO_3 + H_2SO_4$, 2-metylinđole lại cho dẫn xuất 5-nitro:



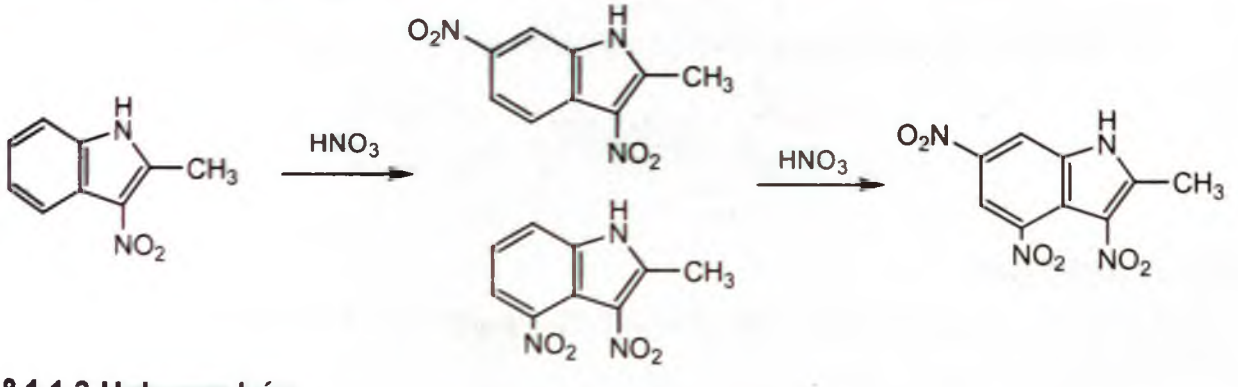
Các sản phẩm trung gian của phản ứng này là:



Khi nitro hóa bằng benzoyl nitrat (sinh ra khi cho benzoyl clorua vào bạc nitrat ở 0^0C), cả inđole lẫn 2-metylinđole đều cho dẫn xuất 3-nitro tương ứng với hiệu suất tốt:



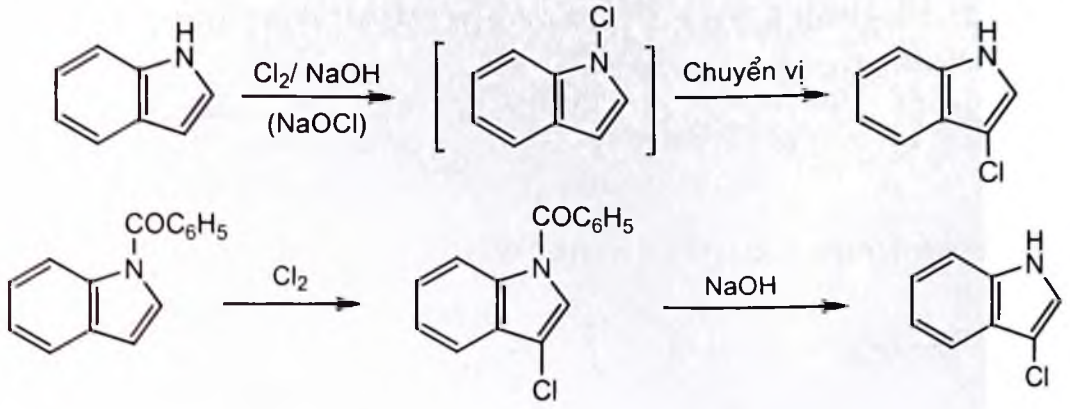
Nếu nitro hóa tiếp nữa bằng axit nitric, 2-metyl-3-nitroinđole sẽ sinh ra hỗn hợp gồm dẫn xuất 3,6-đinitro- (ưu tiên) và dẫn xuất 3,4-đinitro- (sản phẩm phụ) và cuối cùng đều cho 2-metyl-3,4,6-trinitroinđole:



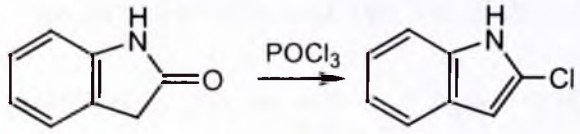
8.1.1.3 Halogen hóa

Các phản ứng halogen hóa inđole thường xảy ra ưu tiên ở vị trí 3 và chỉ sinh ra một ít 2-haloinđole. Cả hai loại dẫn xuất 2-halo- và 3-haloinđole đều kém bền, phải dùng ngay khi mới điều chế.

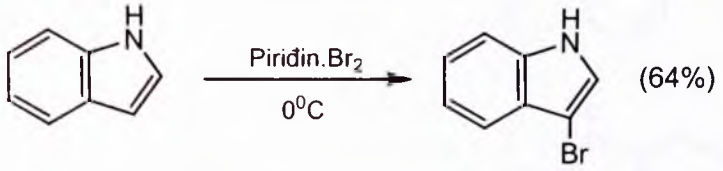
Muốn thu được 3-cloroinđole, có thể cho inđole tác dụng với clo trong dung dịch NaOH hoặc clo hóa *N*-benzoyllinđole rồi giải phóng nhóm benzoyl:



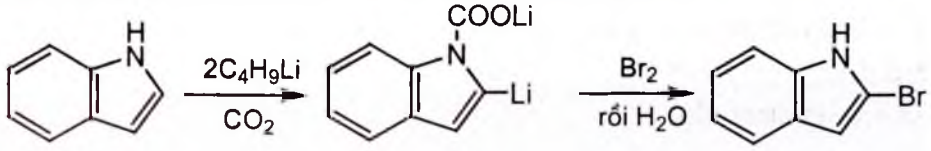
Để điều chế 2-cloroindole, không thể áp dụng phương pháp clo hóa trực tiếp mà phải đi từ oxindole và phospho oxiclorua:



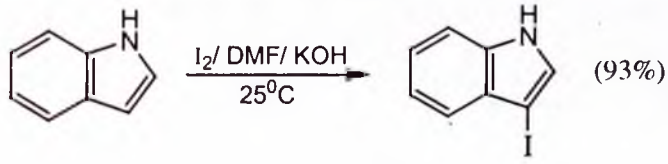
Phản ứng brom hóa indole xảy ra ở vị trí 3, nhờ tác dụng của Br_2/DMF, hoặc NBS, hoặc piriđin.Br_2. Thí dụ:



Muốn thu được 2-bromoindole, có thể cho brom tác dụng với dẫn xuất 2-lithio- theo sơ đồ sau:



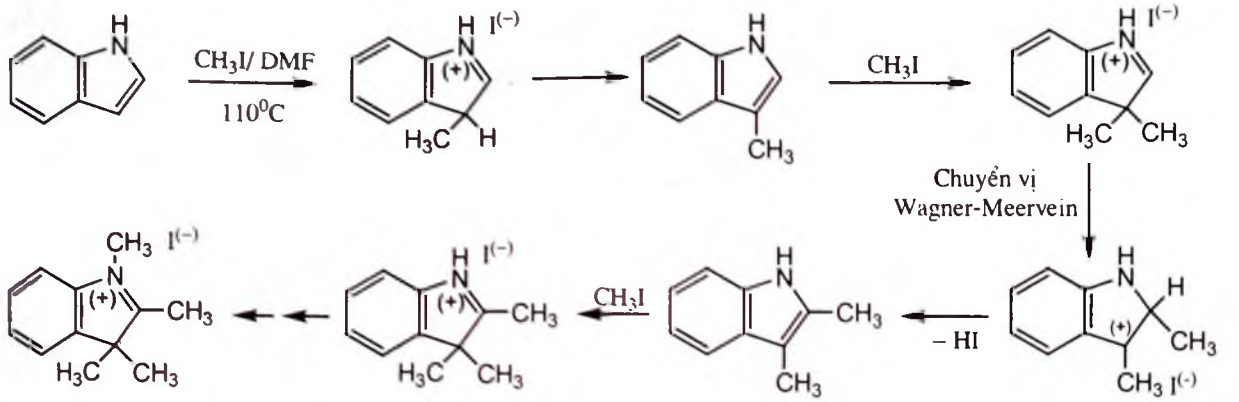
Iot phản ứng với indole trong DMF có mặt KOH sinh ra 3-iođoindole với hiệu suất cao:



8.1.1.4 Ankyl hóa

Phần lớn các ankylindole được điều chế từ các hợp chất hữu cơ-lithi hoặc hợp chất hữu cơ - magie.

Ankyl hóa trực tiếp indole là quá trình phức tạp, phụ thuộc bản chất của dẫn xuất halogen, nhiệt độ, dung môi, v.v... Nói chung, các indole không phản ứng với ankyl halogenua ở nhiệt độ phòng. Tuy vậy, ở 80°C , metyl iođua trong DMF tác dụng với indole sinh ra 3-metylindole; nếu tăng nhiệt độ phản ứng sẽ sinh ra cation 1,2,3,3-tetrametylindoli:

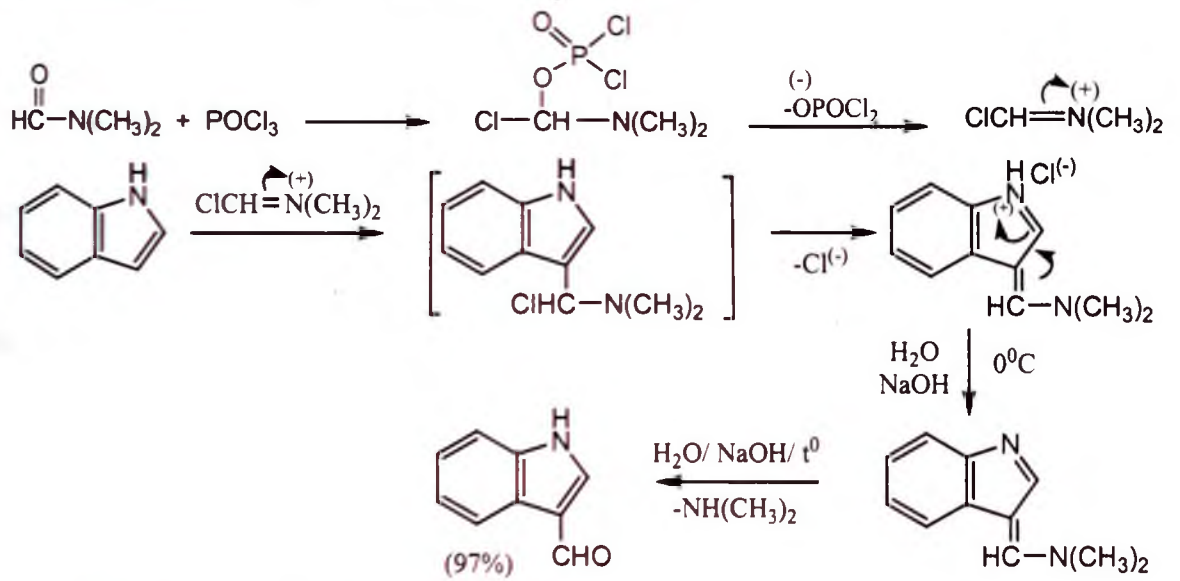


Phản ứng ankyl hoá inđole theo *Friedel-Crafts* (dùng RX/ $AlCl_3$) tạo ra 3-ankylinđole:

Nếu vị trí 3 đã bị chiếm, phản ứng sẽ xảy ra ở vị trí 2.

8.1.1.5 Axyl hóa

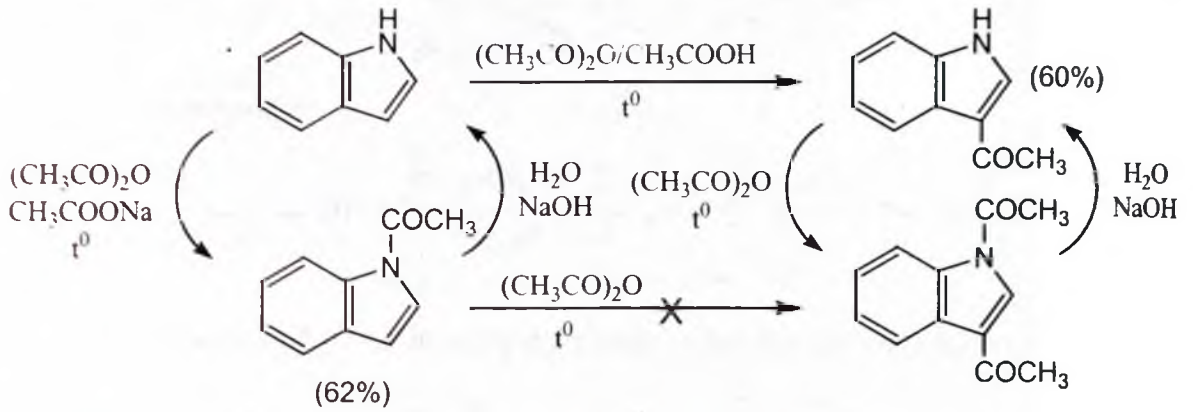
Mặc dù có thể áp dụng phương pháp *Gatterman* và phương pháp *Reimer-Tiemann*, để tạo ra inđole-3-cacbanđehit từ inđole, phương pháp formyl hoá phổ biến là *Vilsmeier-Haack* (dùng DMF/$POCl_3$). Cơ chế phản ứng như sau:



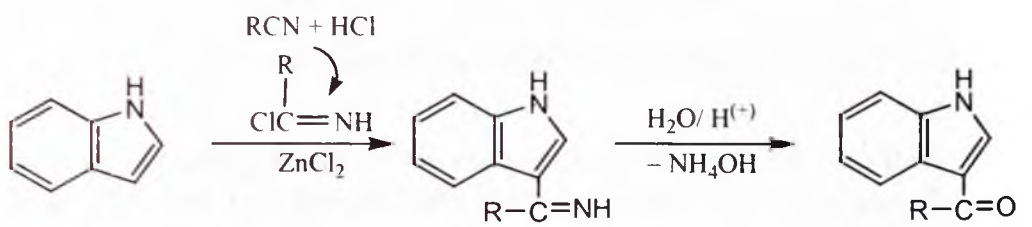
Nếu thay DMF bằng *N,N*-đimetylamit $RCON(CH_3)_2$ (R = ankyl) sẽ thu được 3-axylinđole:

1-Axetylinđole sinh ra khi cho inđole tác dụng với anhiđrit axetic có mặt natri axetat. Trái lại, nếu dùng anhiđrit axetic trong axit axetic và đun nóng tới trên 140°C sẽ được

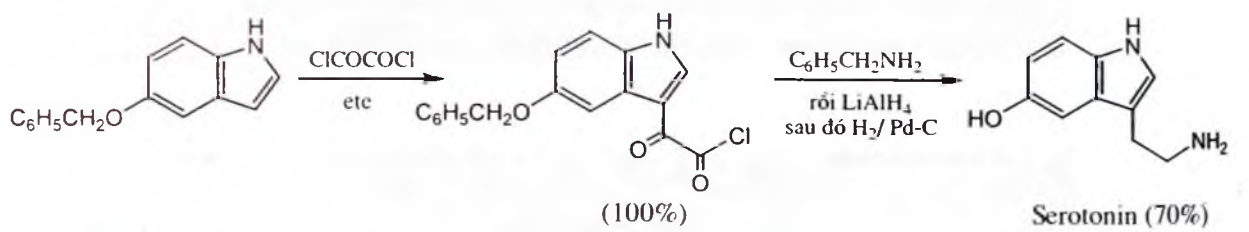
3-axetylindole và sau đó được 1,3-điaxetylindole (sản phẩm chính có lẫn một ít 1-axetyl và 3-axetylindole). Nhóm *N*-axetyl rất dễ bị loại đi bởi dung dịch kiềm ngay ở nhiệt độ phòng:



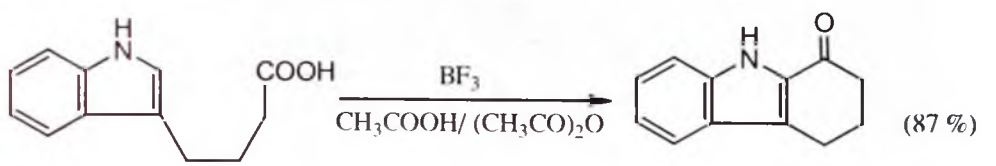
Cũng có thể tổng hợp 3-axylindole bằng phản ứng *Houben-Hoesch* (tác nhân là RCN và HCl):



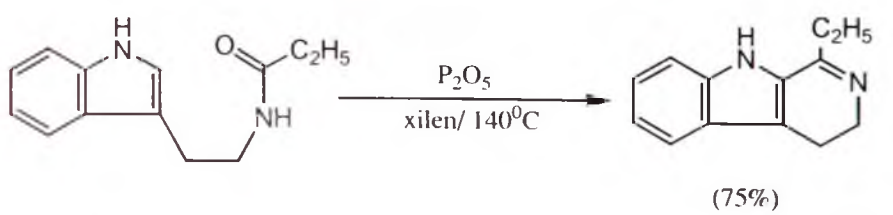
Phản ứng axyl hóa giữa 5-(benzyloxi)indole và oxalyl clorua cho hiệu suất rất cao; không những thế, phản ứng này còn được dùng trong tổng hợp serotonin:



Tương tự ở dãy thơm, một số dẫn xuất ở vị trí 3 của indole có thể tham gia phản ứng axyl hóa nội phân tử tương đối dễ dàng. Thí dụ:

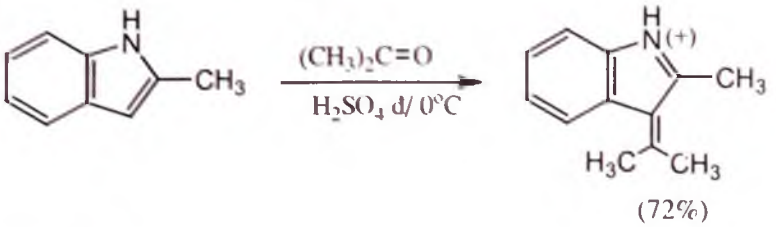


Lí thú là phản ứng axyl hóa *Vilsmeier* nội phân tử cho sản phẩm chính cuối cùng là imin mạch vòng:



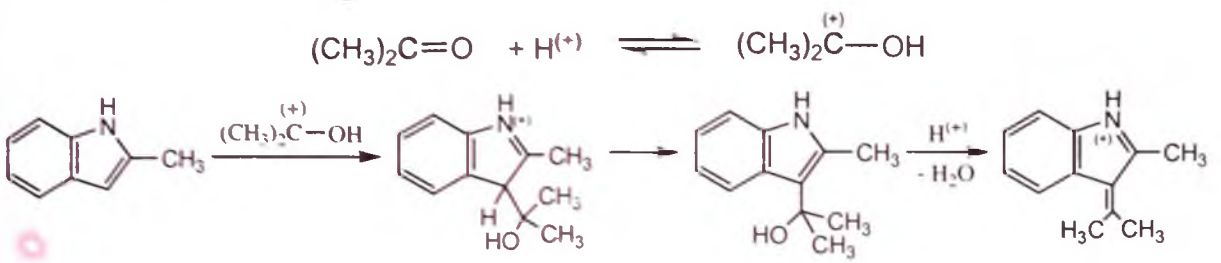
8.1.1.6 Phản ứng với anđehit và xeton

Inđole phản ứng với anđehit và xeton khi có xúc tác, thoạt tiên sinh ra inđol-3-ylcacbinol không bền bị đehiđrat hóa ngay thành cation 3-ankyliđen-3*H*-inđoli. Thí dụ:

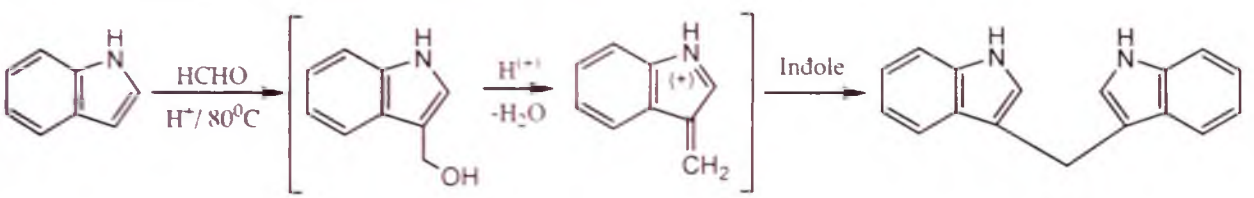


(72%)

Cơ chế của phản ứng:



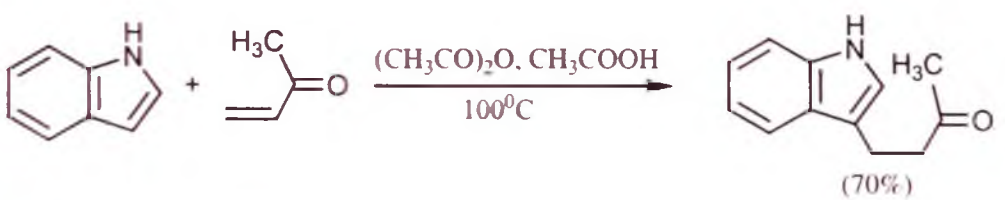
Cation 3-ankyliđen-3*H*-inđoli chính là một tác nhân electrophin nên có thể phản ứng với inđole tạo thành đi(inđol-3-yl)metan:



(95%)

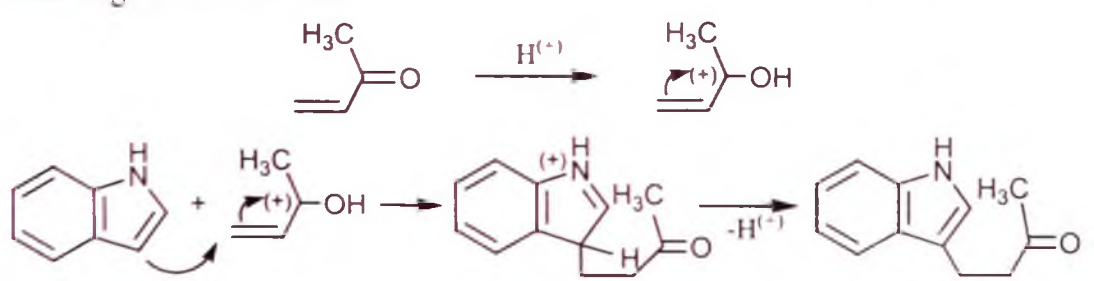
8.1.1.7 Phản ứng *Michael* với xeton, nitrin và hợp chất nitro α,β-không no

Inđole phản ứng với xeton α,β-không no nhờ chất xúc tác axit tạo ra dẫn xuất ở vị trí 3. Thí dụ:

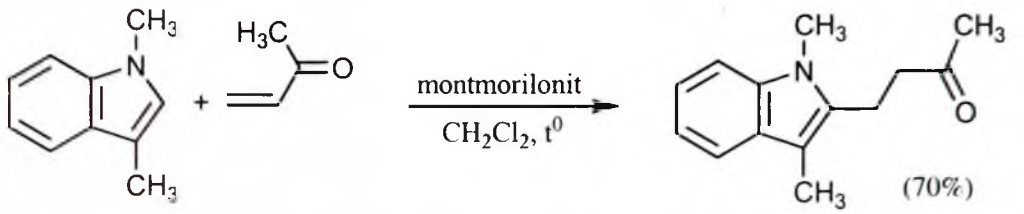


(70%)

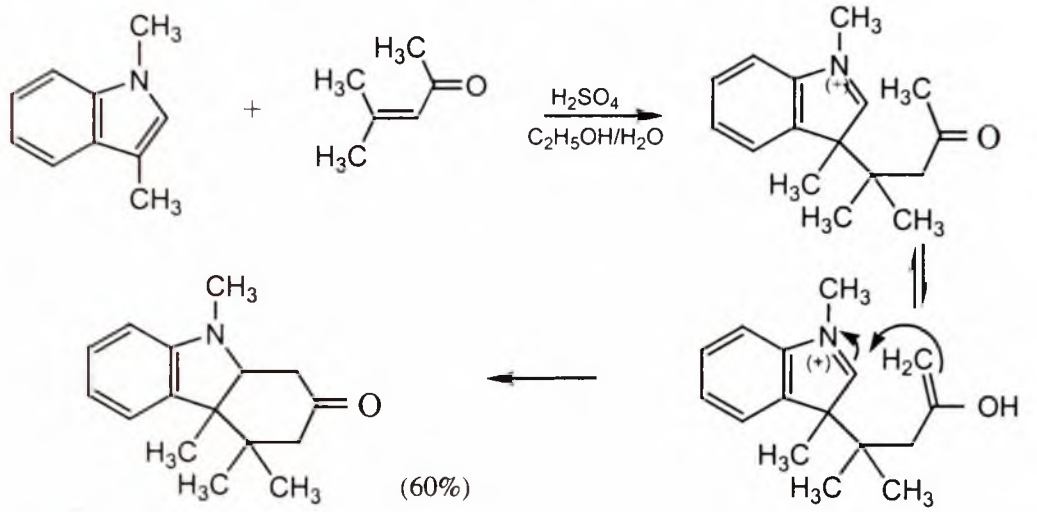
Phản ứng diễn ra như sau:



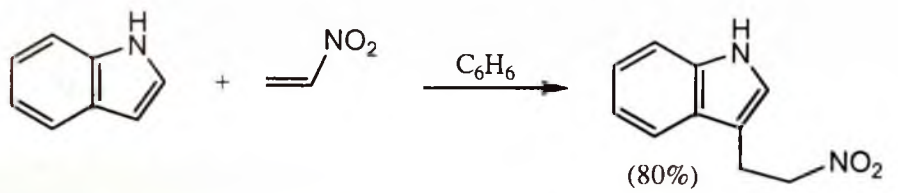
Khi dùng đất sét montmorilonit – một chất xúc tác "axit" rất có hiệu lực, có thể thực hiện phản ứng giữa xeton α,β-không no với inđole đã có nhóm thế ở vị trí 3. Thí dụ:



Cũng chính 1,3-đimetylinđole có thể tác dụng với mesityl oxit nhờ axit sunfuric xúc tác, khi ấy sản phẩm cộng *Michael* sẽ đóng vòng ngay tạo ra dẫn xuất của xiclohexanon:

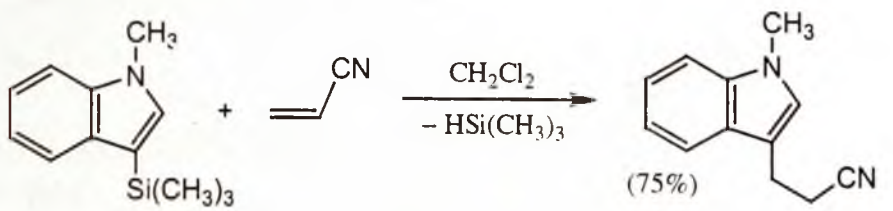


Nitroeten tham gia phản ứng *Michael* với inđole dễ dàng đến mức không cần xúc tác hoặc đun nóng:



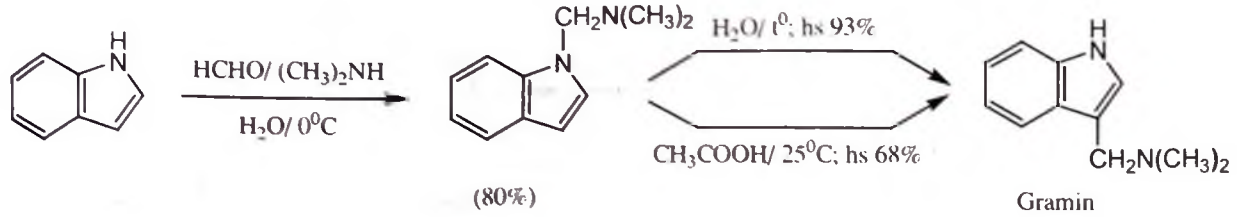
Hợp chất nitro sinh ra được khử thành amin tương ứng gọi là triptamin hay là 2-(inđol-3-yl)etanamin.

Một số dẫn xuất của inđole chứa nhóm trimetylsilyl ở vị trí 3 cũng phản ứng với xeton hoặc nitrin α,β-không no. Thí dụ:



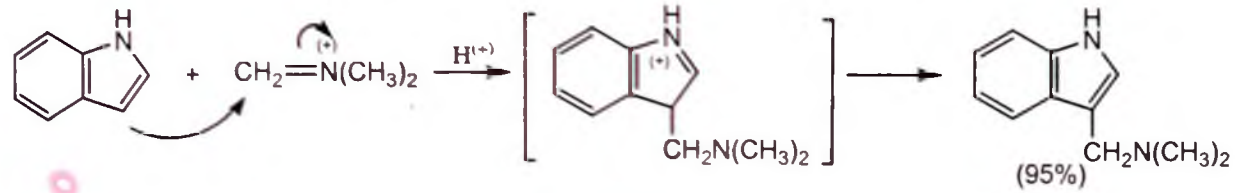
8.1.1.8 Phản ứng *Mannich*

Inđole có thể tác dụng với hỗn hợp gồm formanđehit và đimetylamin trong môi trường trung tính ở nhiệt độ thấp tạo ra sản phẩm thế ở nguyên tử nitrogen. Khi đun nóng hoặc xử lí bằng axit axetic, sản phẩm này được chuyển hóa thành gramin:

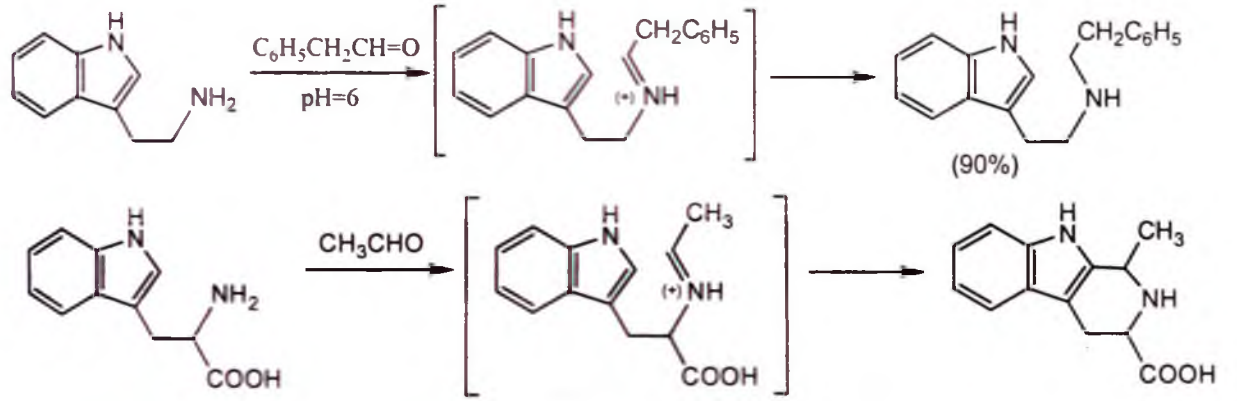


Sự chuyển hóa trực tiếp inđole thành gramin có thể thực hiện được bằng phản ứng *Mannich* nhờ tác dụng của ion imini sinh ra *in situ* từ HCHO và $(CH_3)_2NH$ trong axit hoặc điều chế sẵn dưới dạng muối *Eschenmoser* (xem 7.1.2.10):

$$HCH{=}O + HN(CH_3)_2 \longrightarrow HOCH_2{-}N(CH_3)_2 \xrightarrow[-\,H_2O]{H^{(+)}} CH_2{=}\overset{(+)}{N}(CH_3)_2$$

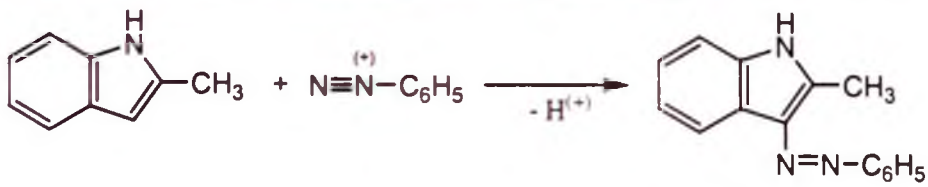


Đáng chú ý là có thể thực hiện được phản ứng *Mannich* nội phân tử như các thí dụ dưới đây:



8.1.1.9 Phản ứng với muối điazoni

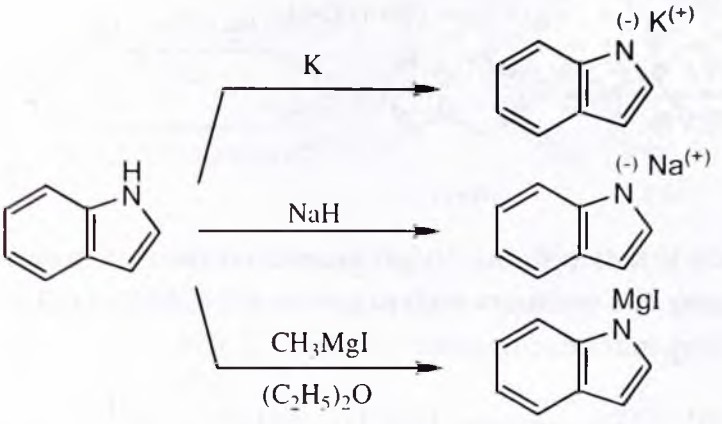
Bản thân inđole tác dụng với benzenđiazoni clorua cho những sản phẩm phức tạp. Tuy nhiên, 2-metylinđole lại tham gia phản ứng azo hóa (phản ứng ghép) một cách bình thường:



8.1.2 Phản ứng tạo thành và chuyển hoá các dẫn xuất kim loại

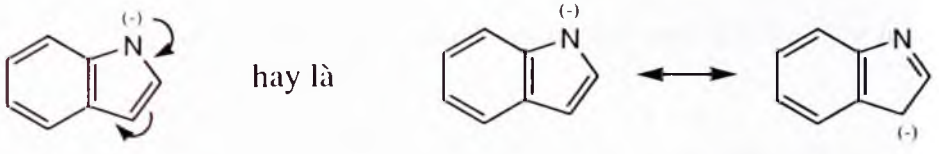
Để tạo ra các dẫn xuất kim loại dùng cho các phản ứng chuyển hóa, trước hết phải deproton hóa inđole.

Tương tự pirole, inđole có nhóm N-H axit (pK_a 16,2) mạnh hơn ở anilin (pK_a 30,7), do đó có thể tác dụng với kim loại kiềm hoặc bazơ mạnh tạo ra dẫn xuất kim loại:

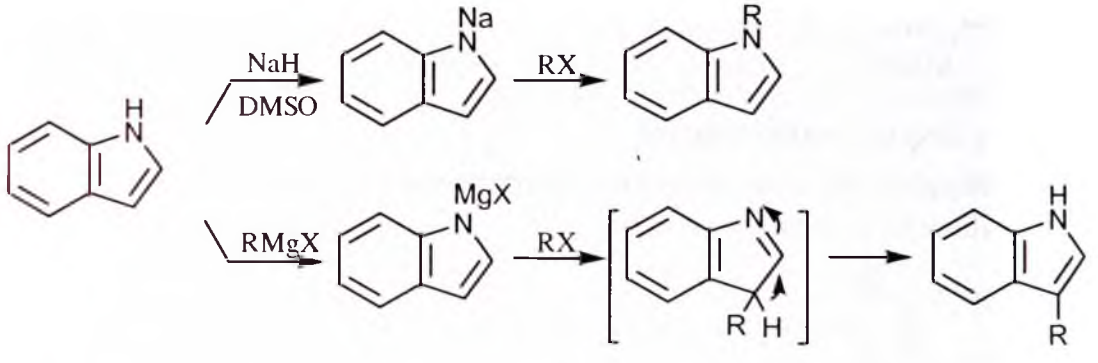


Các nhóm thế hút electron trong vòng indole, nhất là khi ở vị trí 3, làm tăng khả năng phản ứng vì làm tăng tính axit. Chẳng hạn, 3-formylindole có pK_a nhỏ hơn của indole 5 đơn vị, còn pK_a của 2-formylindole thì nhỏ hơn chỉ 3 đơn vị.

Anion indolyl là một anion liên hợp với điện tích âm được phân bố chủ yếu ở các vị trí 1 và 3:

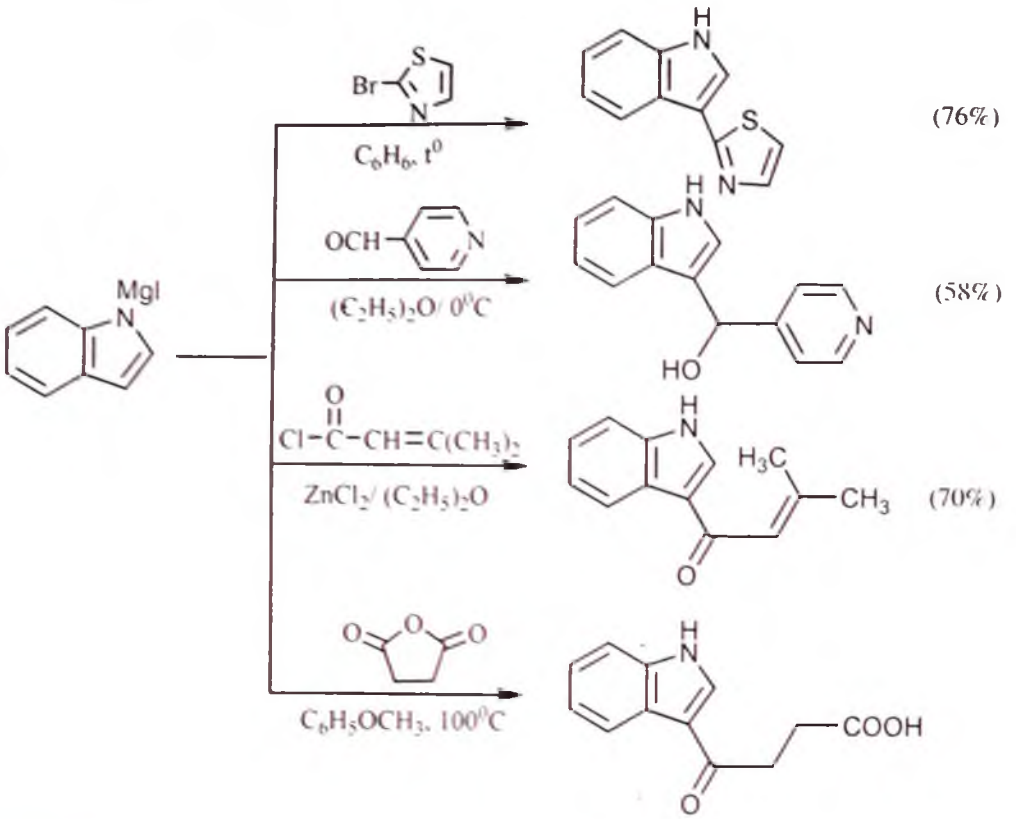


Vì vậy, hướng của một phản ứng như ankyl hóa chẳng hạn, phụ thuộc nhiều vào phần cation và dung môi... Khi cation là natri hay kali còn dung môi là DMF (dùng $NaNH_2$ hoặc NaH) hoặc DMSO (dùng NaH) hoặc NH_3 lỏng (dùng $NaNH_2$) phản ứng ankyl hóa xảy ra ở vị trí 1, tức là tại nguyên tử nitrogen. Trái lại, các dẫn xuất cơ magie lại ankyl hóa ưu tiên ở vị trí 3:

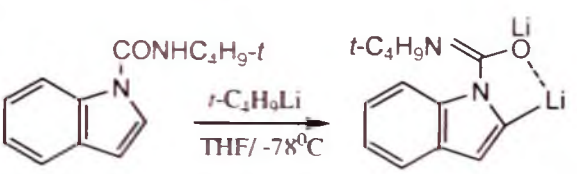


Ngoài dẫn xuất halogen, dẫn xuất *N*-MgX của indole còn phản ứng với các tác nhân electrophin khác như anđehit, xeton, axyl halogenua, anhiđrit axit, v.v... Thí dụ như ở trang bên.

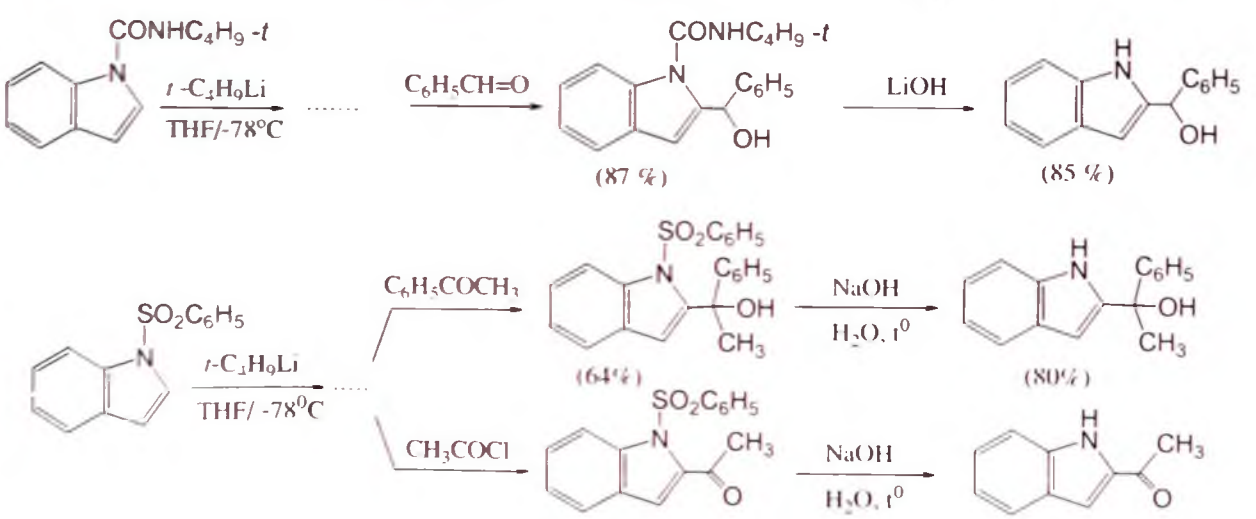
Muốn deproton hóa C-H của indole cần bảo vệ N-H có tính axit mạnh hơn. Nhóm bảo vệ có thể khó bị loại sau phản ứng như metyl, etyl... hoặc dễ bị loại như phenylsunfonyl, lithi cacboxylat, *t*-butoxicacbonyl, trimetylsilyl,... đặc biệt hay dùng là các nhóm *t*-butylaminocacbonyl và metoximetoxi.



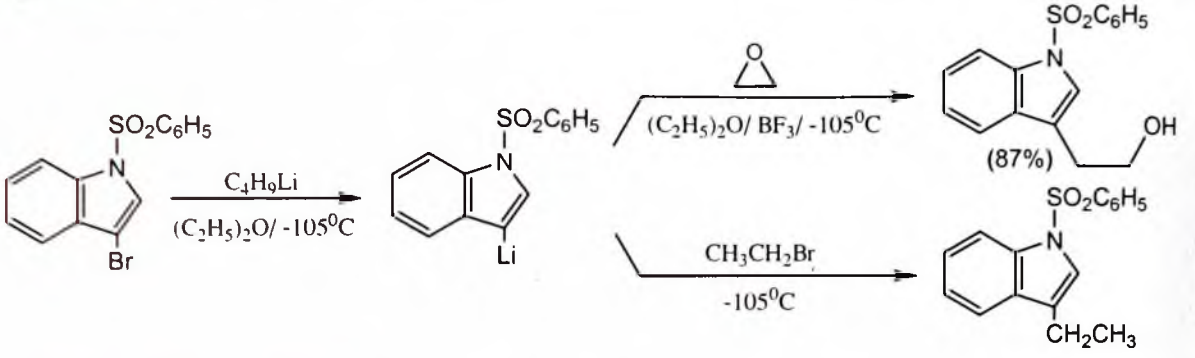
Tác nhân đeproton hóa C-H thường là ankyllithi, khi ấy phản ứng xảy ra ở vị trí số 2. Thí dụ:



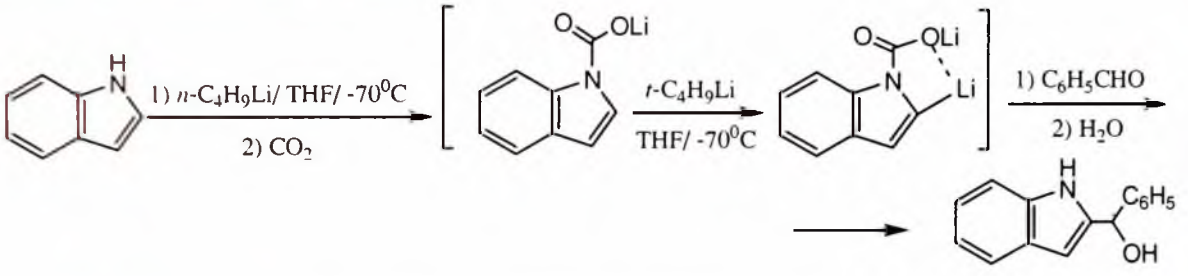
Các dẫn xuất 2-lithio sinh ra *in situ* có thể tác dụng ngay với anđehit, xeton, ete, clorua axit, nitrin,... tạo thành các sản phẩm thế khác nhau ở vị trí số 2 của vòng inđole. Thí dụ:



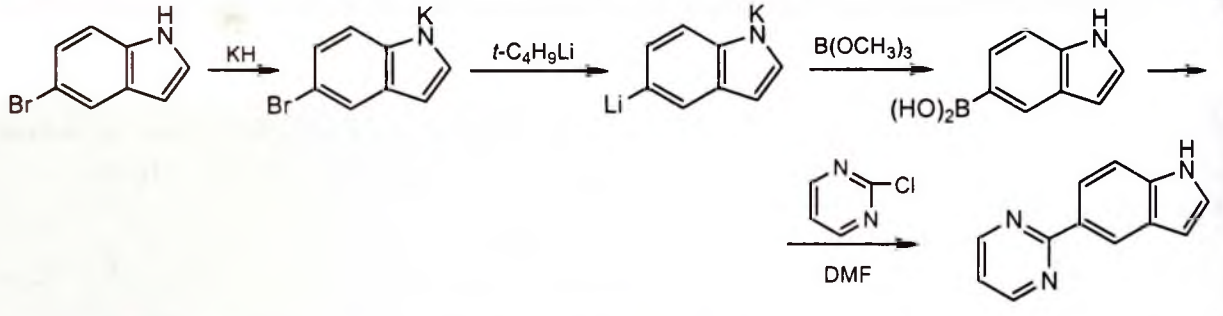
Muốn tạo ra dẫn xuất 3-lithio để đưa vào chuyển hóa tiếp, người ta đi từ dẫn xuất 3-halo-*N*-phenylsunfonylinđole cho tác dụng với *n*-butyllithi ở nhiệt độ thấp (để tránh sự đồng phân hóa dẫn xuất 3-lithio thành dẫn xuất 2-lithio bền hơn). Thí dụ:



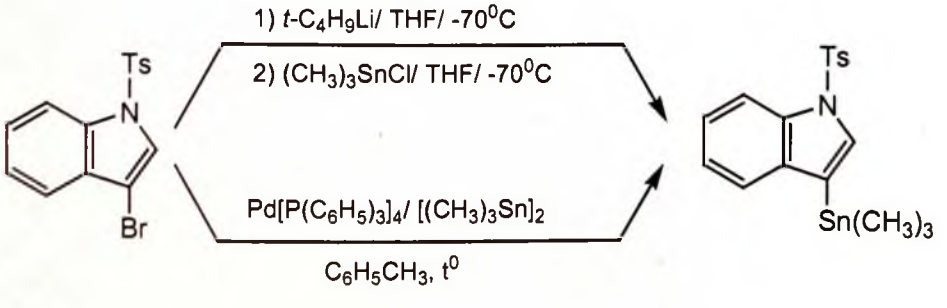
Đáng chú ý là trường hợp 2-lithio hóa mà không cần bảo vệ trước, bằng cách dùng CO_2 để tạo ra nhóm bảo vệ sinh ra *in situ*. Thí dụ:



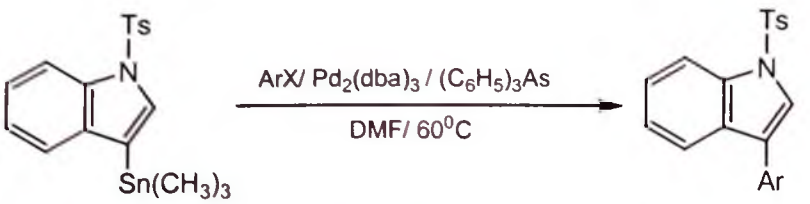
Hoàn toàn không cần bảo vệ nhóm N-H là trường hợp của 5-bromoinđole. Tuy nhiên, thoạt tiên phải chuyển N-H thành NK rồi mới lithio hóa và cho phản ứng tiếp, chẳng hạn, theo sơ đồ sau:



Các dẫn xuất kim loại của inđole dễ tham gia các phản ứng ghép nhờ chất xúc tác paladi. Chẳng hạn, [1-(4-toluensunfonyl)inđole-3-yl]trimetylstanan được điều chế theo hai cách:



Dẫn xuất này tham gia phản ứng với các dẫn xuất halogen khác nhau nhờ chất xúc tác paladi sinh ra các dẫn xuất thế ở vị trí 3 của inđole:



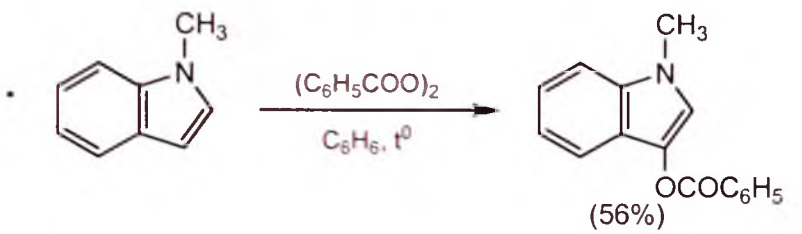
Ar = 4-$CH_3OC_6H_4$, 4-$CH_3OOCC_6H_4$, 2-naphtyl, 2-thienyl, 2-piridyl. dba = dibenzylidenaxeton.

8.1.3 Các phản ứng khác ở vòng inđole

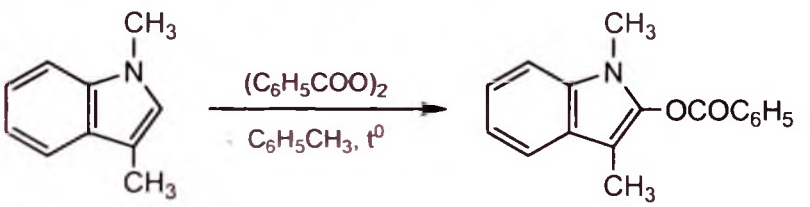
8.1.3.1 Phản ứng với các gốc tự do

Các phản ứng với gốc tự do còn ít được nghiên cứu và không có nhiều ý nghĩa trong tổng hợp hữu cơ.

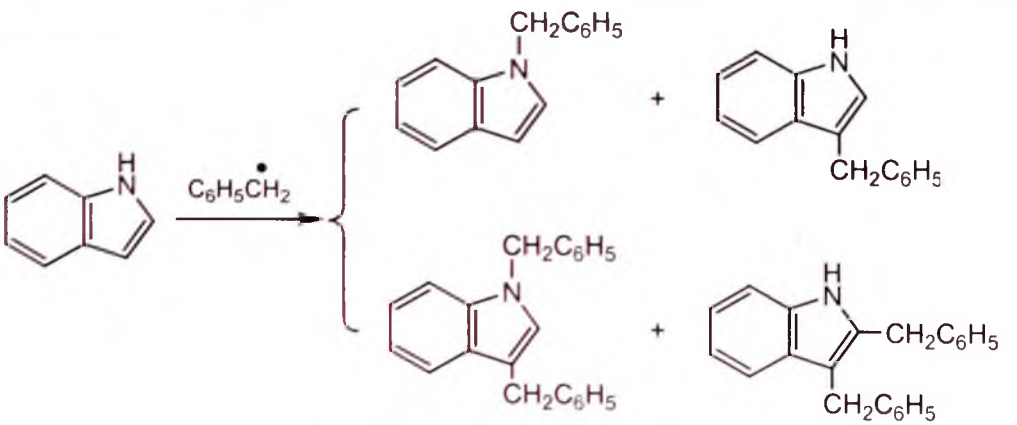
1-Metylinđole phản ứng với benzoyl peroxit sinh ra dẫn xuất 3-benzoyloxi:



Nếu ở vị trí 3 đã bị chiếm, phản ứng xảy ra ở vị trí 2. Thí dụ:

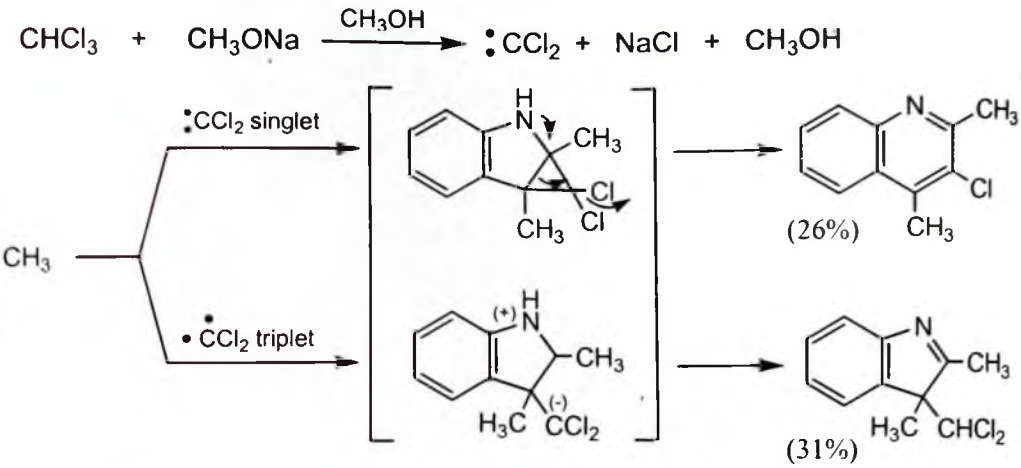


Bản thân inđole tác dụng với gốc benzyl sinh ra hỗn hợp dẫn xuất monobenzyl và dibenzyl:

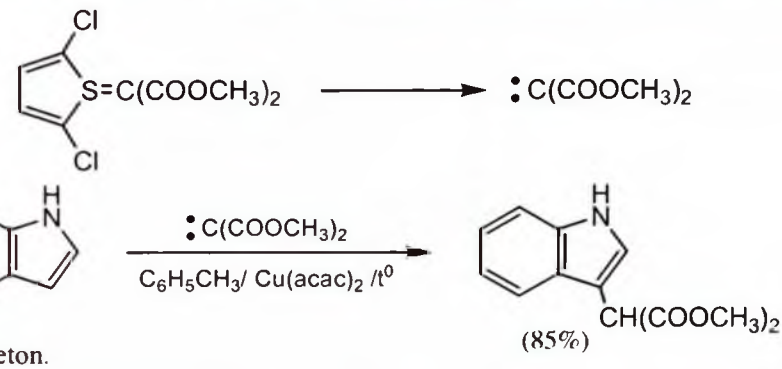


8.1.3.2 Phản ứng với cacben

Điclorocacben sinh ra từ cloroform tham gia các phản ứng khác nhau với 2,3-đimetylinđole, tùy theo đó là dạng singlet hay là dạng triplet:



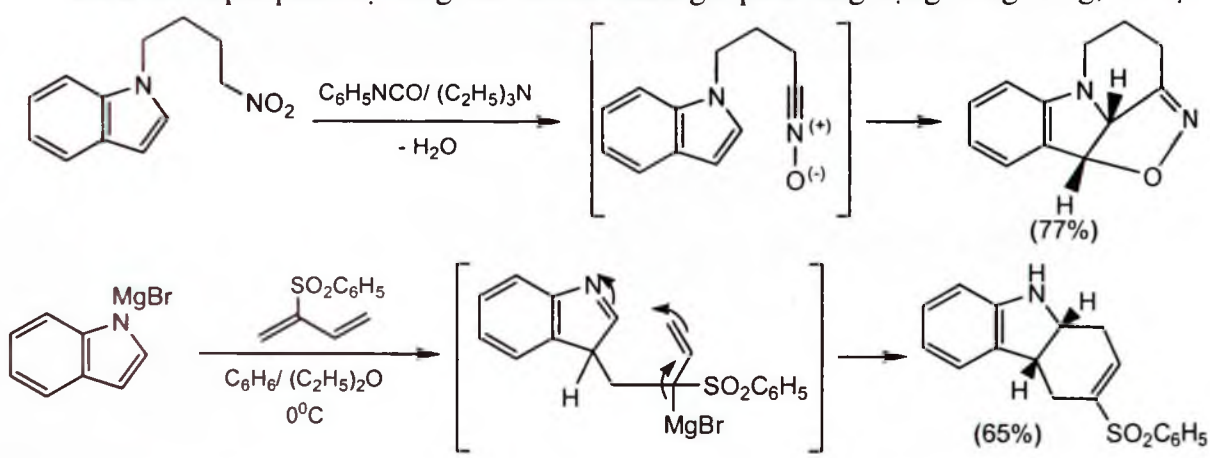
Dẫn xuất metoxicacbonyl của cacben tác dụng với inđole chỉ sinh ra sản phẩm thế:



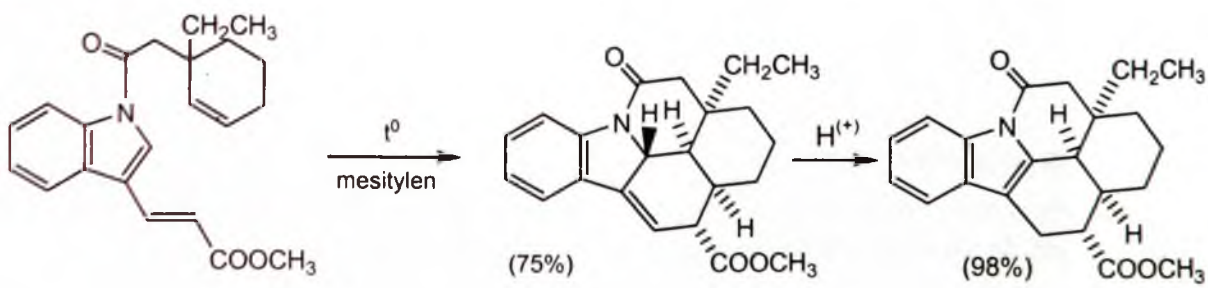
acac = axetylaxeton.

8.1.3.3. Các phản ứng perixiclic và quang hóa

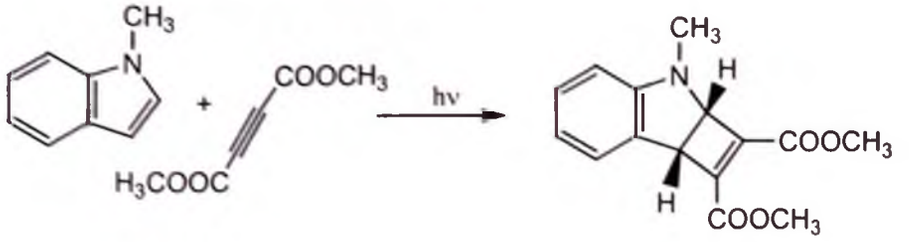
Liên kết kép ở phần dị vòng của inđole tham gia phản ứng cộng đóng vòng, thí dụ:



2-Vinyl- và 3-vinylinđole đều dễ dàng tham gia phản ứng *Diels-Alder*, kể cả phản ứng nội phân tử. Thí dụ:



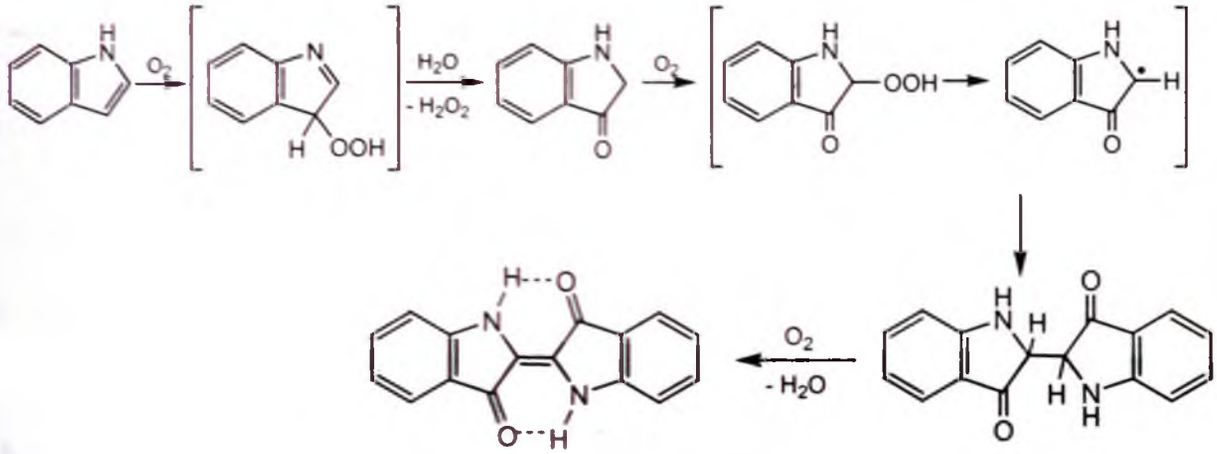
Nhờ tác dụng của tia UV, 1-metylinđole cộng một phân tử đimetyl xetilenđicacboxylat tạo thành sản phẩm cộng trixiclic:



3.1.3.4 Các phản ứng oxi hóa và khử

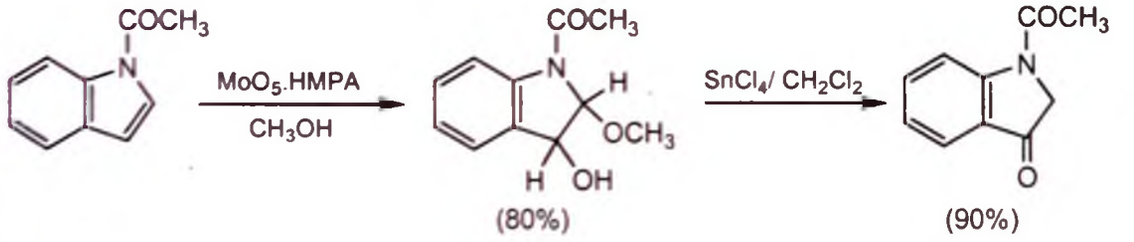
a) *Phản ứng oxi hóa*

Inđole dễ dàng tự oxi hóa bởi oxigen, thoạt tiên sinh ra một hiđroperoxit, tiếp theo là quá trình loại đi H_2O_2 để tạo thành inđoxyl rồi đến quá trình đime hóa và sản phẩm cuối cùng là inđigo:

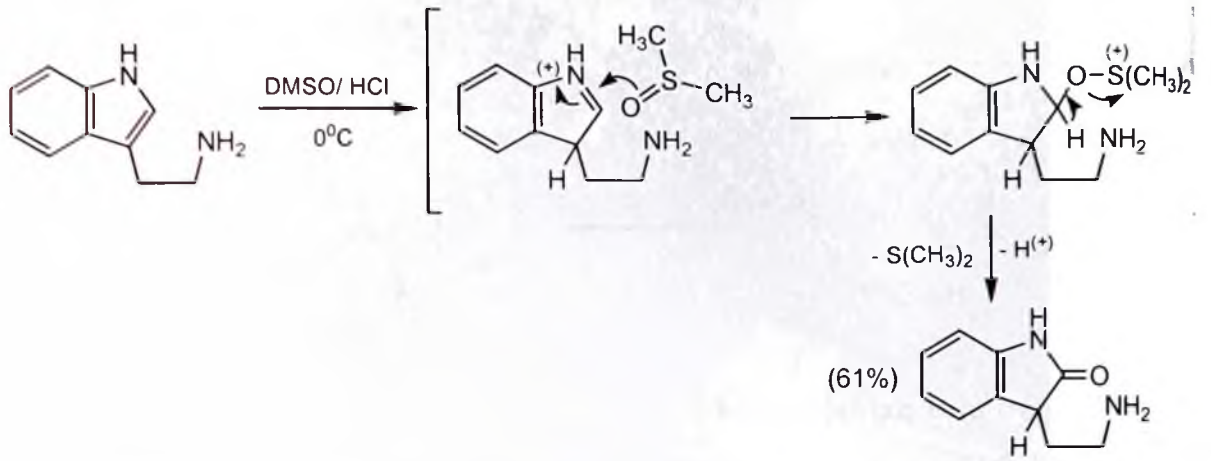


Nếu vị trí 3 đã bị chiếm bởi nhóm thế, sẽ sinh ra dẫn xuất của oxinđole.

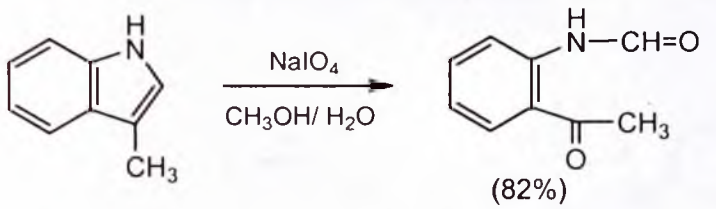
Khi cho *N*-axylinđole tác dụng với MoO_5.HMPA trong metanol sẽ xảy ra phản ứng cộng HO và OCH_3 (dường như $HOOCH_3$) vào liên kết 2-3 của vòng, sản phẩm sinh ra có thể bị loại đi $HOCH_3$ để tạo thành *N*-axylinđoxyl:



DMSO trong môi trường axit ở 0^0C là một chất oxi hóa dùng để chuyển hóa dẫn xuất thế ở vị trí 3 của inđole như tryptamin thành dẫn xuất của oxinđole:



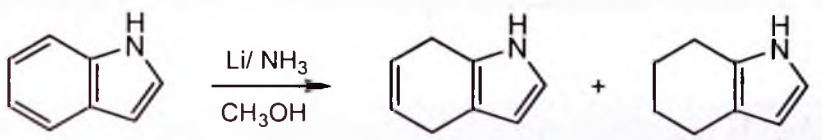
Nối đôi ở vị trí 2-3 của inđole có thể bị oxi hóa đứt ra và mở vòng bởi tác dụng của ozon, natri periođat và nhiều tác nhân khác. Thí dụ:



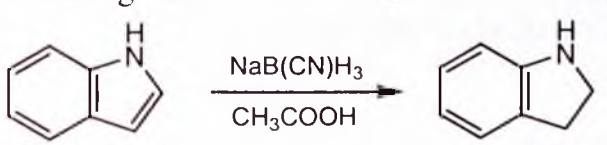
b) *Phản ứng khử*

Phản ứng khử inđole có thể xảy ra ở vòng pirole hoặc vòng benzen hoặc cả hai, tùy theo chất khử và điều kiện phản ứng.

Khử inđole bằng lithi hoặc natri trong amoniac lỏng có mặt ancol (phương pháp *Birch*) cho hỗn hợp sản phẩm gồm 4,7-đihiđroinđole (80%) và 4,5,6,7-tetrahiđroinđole (20%):

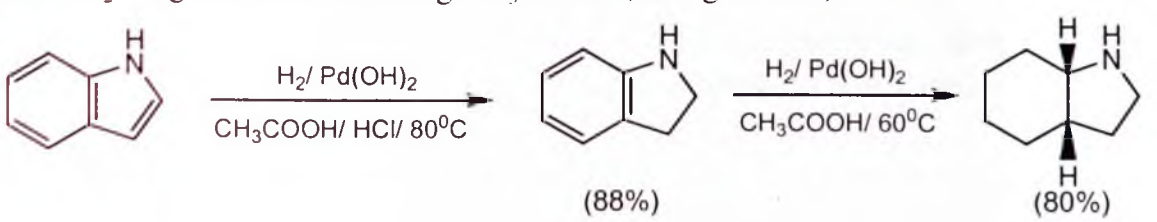


Phản ứng khử vòng pirole của inđole có thể xảy ra khi dùng natri xianoborohiđrua $NaB(CN)H_3$ là tác nhân bền trong axit:



Inđolin (94 %)

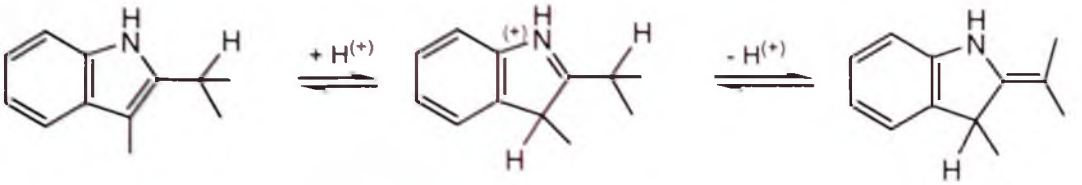
Cũng có thể thu được inđolin khi hiđrogen hóa inđole ở 80°C, có mặt hỗn hợp CH_3COOH và HCl và chất xúc tác là $Pd(OH)_2$. Sau đó có thể khử xa hơn nữa cũng bằng $H_2/Pd(OH)_2$ song ở 60°C và chỉ dùng CH_3COOH (không có HCl):



8.1.4 Phản ứng của một số dẫn xuất thế

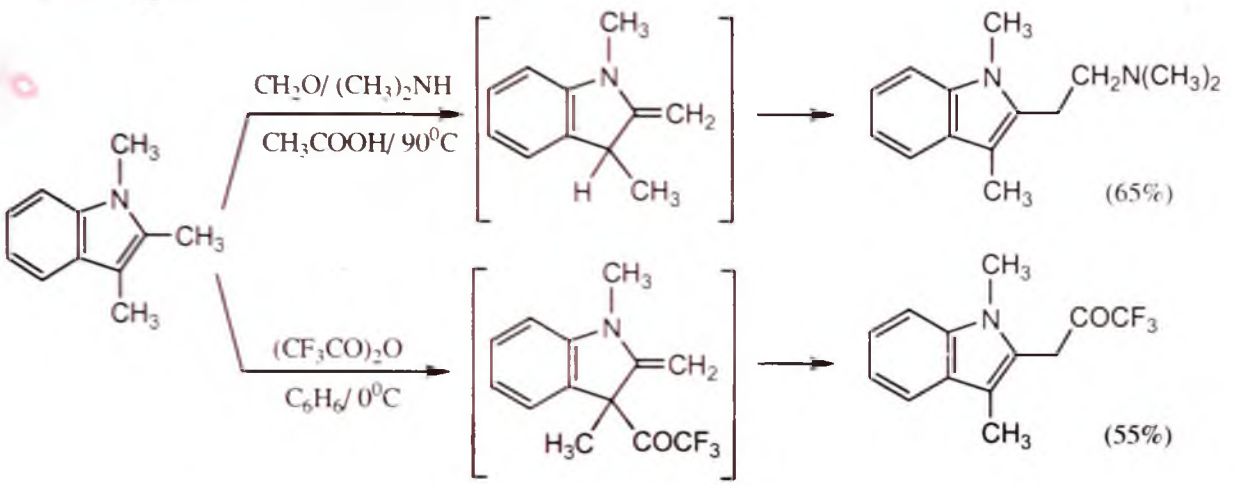
8.1.4.1 Ankylinđole

Nhóm ankyl ở vị trí α của inđole biểu hiện tính chất hóa học đặc biệt. 2-Ankylinđole bị proton hóa ở vị trí 3 dẫn tới sự tạo thành ankyliđeninđole theo sơ đồ phản ứng sau:



Cũng chỉ nhóm 2-CH_3 (chứ không phải 3-CH_3) của phân tử 2,3-đimetylinđole trong DCl ở 100°C tham gia trao đổi H/D.

Tương tự như vậy, chỉ riêng nhóm 2-CH_3 của phân tử 1,2,3 trimetylinđole tham gia các phản ứng *Mannich* và trifluoroaxetyl hóa:

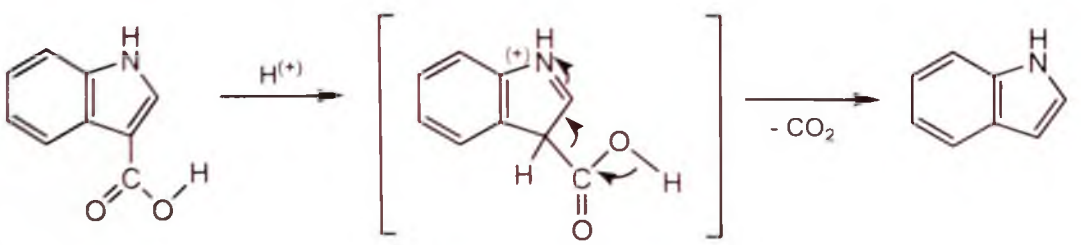


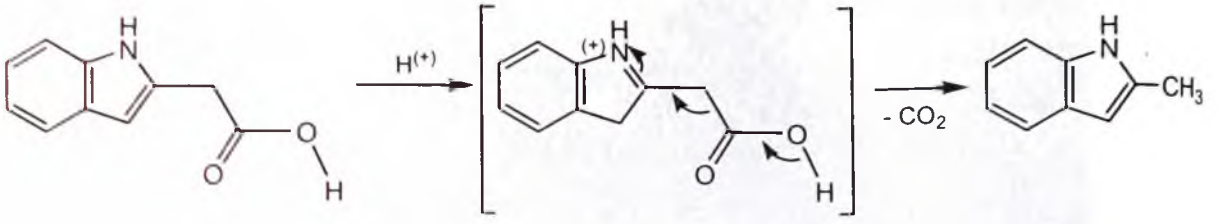
8.1.4.2 Anđehit, xeton và axit cacboxylic

Inđole-3-cacbanđehit (được điều chế bằng các phương pháp thông thường như *Vilsmeier, Reimer-Tiemann*,...) có tính chất của một anđehit thơm như oxi hóa, khử, ngưng tụ *Claisen-Schmidt*,... nhưng không tham gia một số phản ứng như *Perkin* và *Cannizarro*.

3-Axetylinđole (được điều chế bằng các phương pháp thông thường như *Friedel-Crafts, Vilsmeier*,..) có tính chất của một xeton thơm, tuy khả năng phản ứng kém hơn.

Các axit inđole-3-cacboxylic và inđole-2-ylaxetic đều dễ bị đecacboxyl hóa trong nước sôi. Khi ấy cacbon đioxit bị loại đi từ ion 3*H*-inđoli tương ứng (sinh ra do sự β proton hóa vòng inđole):

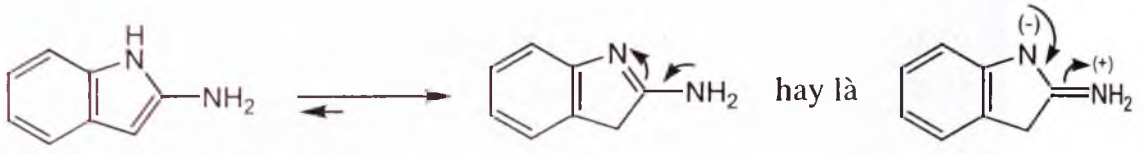




Axit indole-2-cacboxylic chỉ bị đecacboxyl hóa khi đun nóng trong axit vô cơ hoặc khi có mặt các muối đồng.

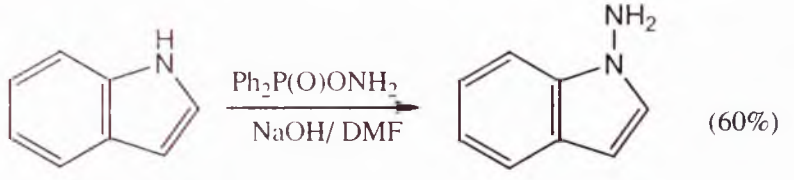
8.1.4.3 Aminoindole hay indolamin

2-Aminoindole tồn tại chủ yếu ở dạng 3*H*-tautome:



3-Aminoindole rất không bền, dễ bị oxi hóa.

1-Aminoindole là hợp chất bền, có thể điều chế bằng cách amin hóa trực tiếp indole:

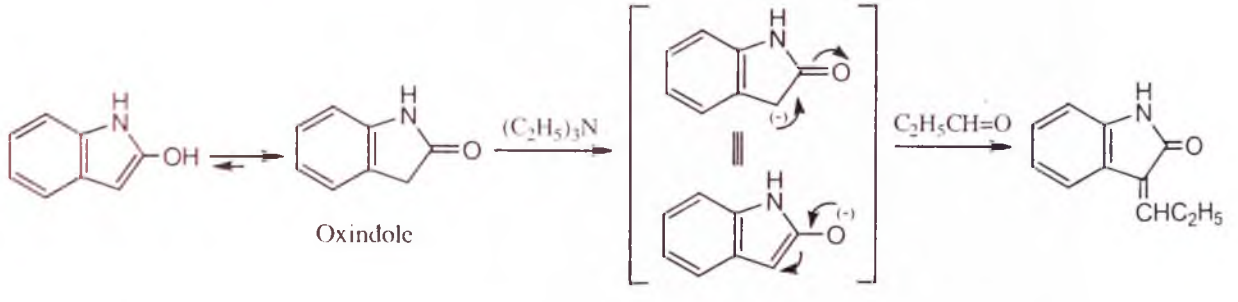


8.1.4.4 Oxindole, indoxyl và isatin

Indole chứa nhóm hidroxi ở vòng benzen có những tính chất của phenol, trái lại indole chứa nhóm hidroxi ở vòng pirole lại tồn tại ở dạng lactam hay dạng cacbonyl và có tính chất khác phenol.

a) *Oxindole*

2-Hiđroxiindole tồn tại ở dạng lactam được gọi là *oxindole* và biểu hiện tính chất của loại hợp chất này. Vị trí 3 của oxindole dễ tham gia phản ứng với các tác nhân electrophin, vì βC-H dễ bị đeproton hóa (pK_a ~18). Cụ thể là khi có mặt trietylamin, oxindole bị đeproton hóa ở vị trí 3 để rồi tham gia phản ứng thế nucleophin với ankyl halogenua hoặc phản ứng croton hóa với anđehit:



Oxindole

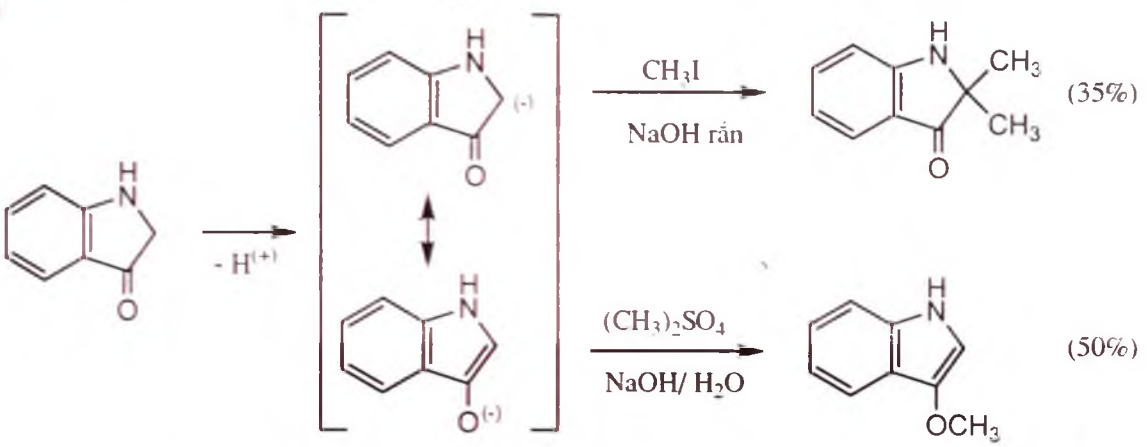
Phản ứng *Vilsmeier* của oxindole sinh ra 2-cloroindole-3-cacbanđehit:

b) *Inđoxyl*

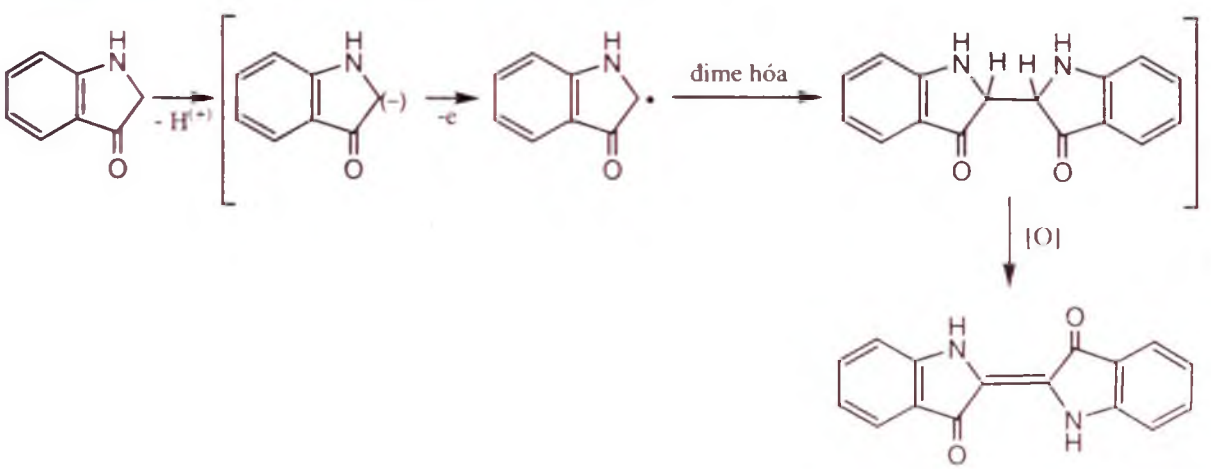
3-Hiđroxiinđole tồn tại ở dạng cacbonyl và được gọi là *inđoxyl* :

Inđoxyl

Inđoxyl có pK_a 10,46 tức là có tính axit mạnh hơn oxinđole, nên dễ đeproton hóa vị trí 2 để sinh ra anion *ambident**. Anion này có thể tham gia phản ứng *C*-ankyl hóa hoặc *O*-ankyl hóa, tùy theo điều kiện thí nghiệm:

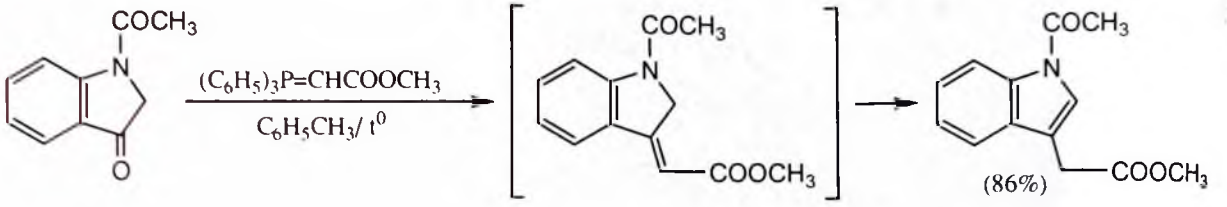


Inđoxyl dễ bị oxi hóa tạo thành phẩm chàm inđigo theo một cơ chế phản ứng, khởi đầu bằng giai đoạn đeproton hóa, như sau:



* Từ tiếng La Tinh *ambo* (cả hai) và *dentis* (răng), *ambident* nghĩa là có thể phản ứng ở hai vị trí khác nhau.

Các dẫn xuất *O*-axetyl và *N*-axetyl đều tương đối bền và tham gia nhiều phản ứng của nhóm cacbonyl-xeton; chẳng hạn phản ứng *Wittig* của *N*-axetylinđoxyl:

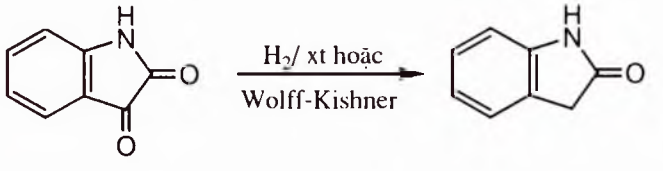


c) *Isatin*

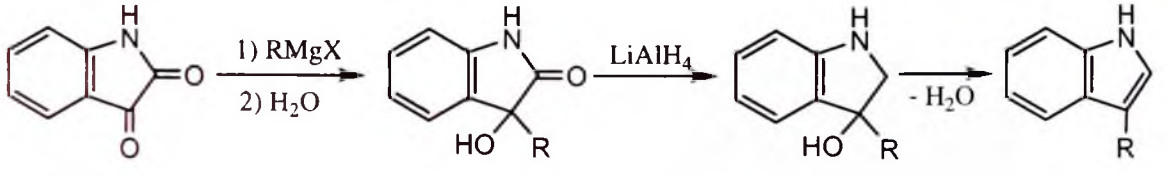
Isatin là hợp chất bền, có thể tham gia phản ứng với các tác nhân khác nhau, dưới dạng lactam và cũng có khi dưới dạng lactim:

Nhóm β-cacbonyl của isatin hoạt động hóa học cao hơn nhóm α-cacbonyl và tham gia nhiều phản ứng của một xeton. Bên cạnh đó cũng có một số phản ứng của nhóm lactam.

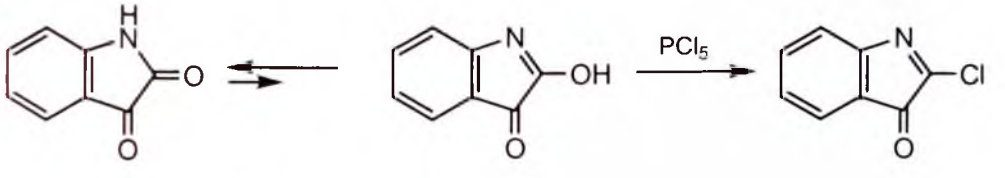
• *Phản ứng khử :*



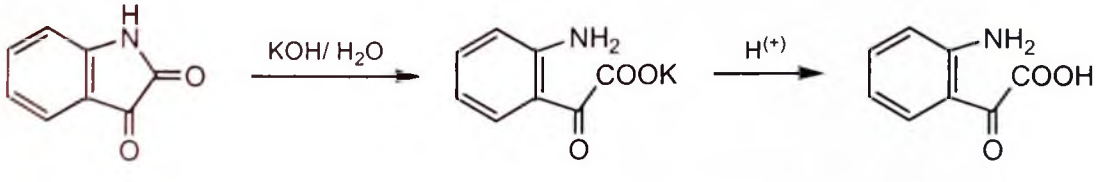
• *Phản ứng với hợp chất cơ magie:*



• *Phản ứng với phospho pentaclorua:*



• *Phản ứng thủy phân:*

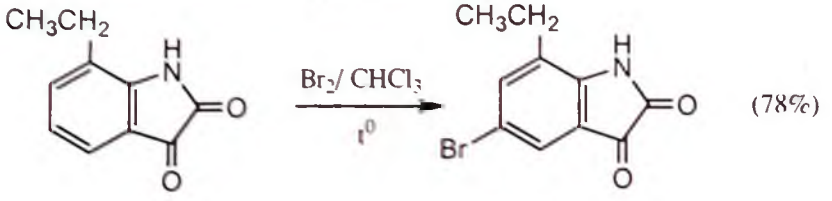


Thủy phân trong dung dịch kiềm chính là giai đoạn đầu của quá trình tổng hợp dẫn xuất của quinolin theo phương pháp *Pfitzinger* (xem 5.3.1.4).

• *Phản ứng indophenin*: Đó là phản ứng ngưng tụ của isatin với thiophen trong axit sunfuric đặc sinh ra sản phẩm indophenin có màu xanh đậm (xem 7.1.2.9). Phản ứng này dùng để nhận biết thiophen với độ nhạy tới 0,025% thiophen trong benzen.

• *Phản ứng halogen hóa vòng benzen của isatin:*

Vòng benzen của isatin dễ tham gia phản ứng thế ở vị trí 5. Thí dụ:



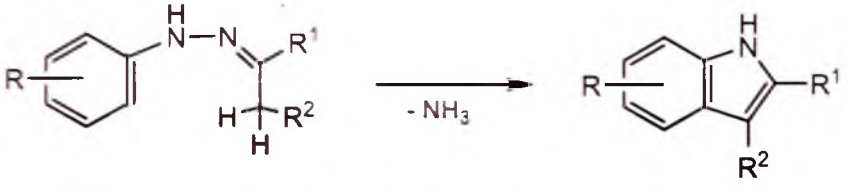
(78%)

8.2 TỔNG HỢP INĐOLE

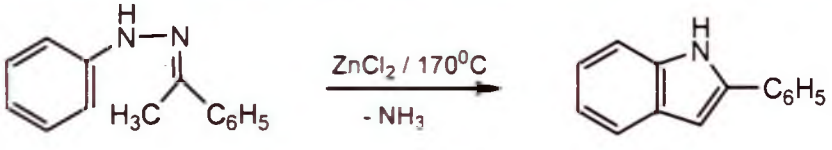
Vòng indole rất quan trọng trong các lĩnh vực sinh học và dược học. Vì vậy, người ta tìm nhiều phương pháp để tổng hợp vòng này; đa số các phương pháp đó xuất phát từ dẫn xuất của benzen, từ đó tạo vòng pirole ngưng tụ.

8.2.1 Đi từ phenylhiđrazon của anđehit và xeton. Tổng hợp Fischer

Khi đun nóng với chất xúc tác axit, phenylhidrazon của anđehit hoặc xeton mà còn chứa nhóm metylen ở vị trí α sẽ chuyển vị thành indole đồng thời giải phóng amoniac theo sơ đồ phản ứng:



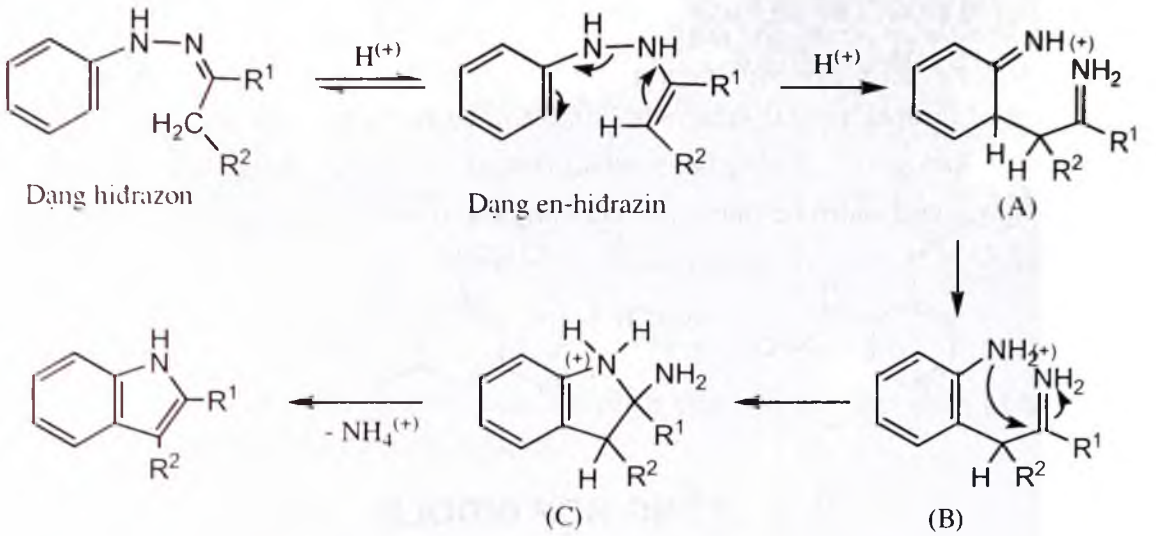
Thí dụ 2-phenylindole được tổng hợp từ phenylhiđrazon của axetophenon theo sơ đồ sau:



(76%)

Nhiều khi người ta chỉ đun nóng phenylhiđrazin với anđehit hoặc xeton trong axit axetic đã thu được indole, mà không cần phân lập phenylhiđrazon. Để cho phản ứng tạo indole xảy ra có thể dùng axit axetic, axit poliphosphoric, axit *p*-toluensunfonic, phospho triclorua, nhựa trao đổi cation, hoặc một axit *Lewis* như $ZnCl_2$. Phản ứng thường cần đun nóng, song cũng có khi chỉ cần nhiệt độ phòng và thậm chí thấp hơn. Các nhóm thế hút electron ở vị trí *meta* đối với nguyên tử nitrogen định hướng đóng vòng tạo thành các dẫn xuất thế ở vị trí 4 và vị trí 6 của indole với tỉ lệ tương đương nhau; trong khi đó nhóm thế đẩy electron định hướng tạo ra dẫn xuất ở vị trí 6 là chính.

Về cơ chế phản ứng, thoạt tiên phenylhidrazon tautome hóa thành en-hiđrazin, chính dạng này chuyển hóa tiếp theo trong môi trường axit, mà giai đoạn mấu chốt là chuyển vị sigmatropic[3,3]:



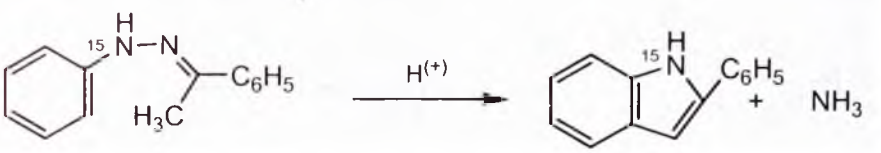
Có nhiều dẫn chứng xác nhận cơ chế trên. Đó là :

• Đã phân lập được chất trung gian C.

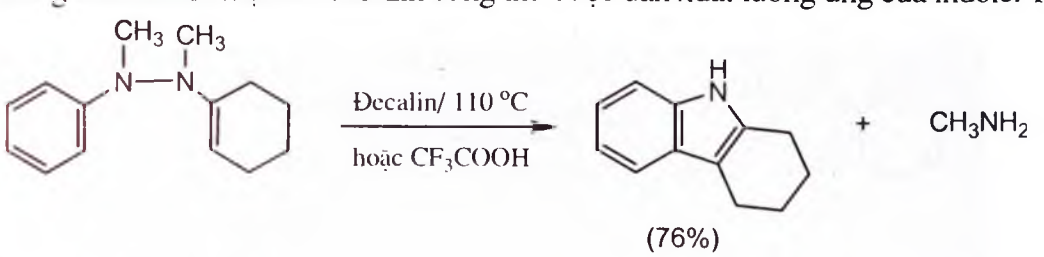
• Dùng phổ ^{13}C-NMR và ^{15}N-NMR đã xác định được sự có mặt của chất trung gian B.

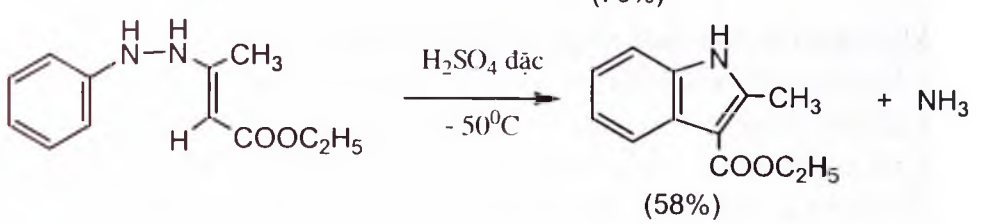
• Đã phân lập được một số sản phẩm phụ, mà chúng chỉ có thể sinh ra từ chất trung gian A.

• Những thí nghiệm dùng nguyên tử đánh dấu ^{15}N cho thấy rằng nguyên tử nitrogen ở xa (ở vị trí β) bị tách ra dưới dạng NH_3. Thí dụ :

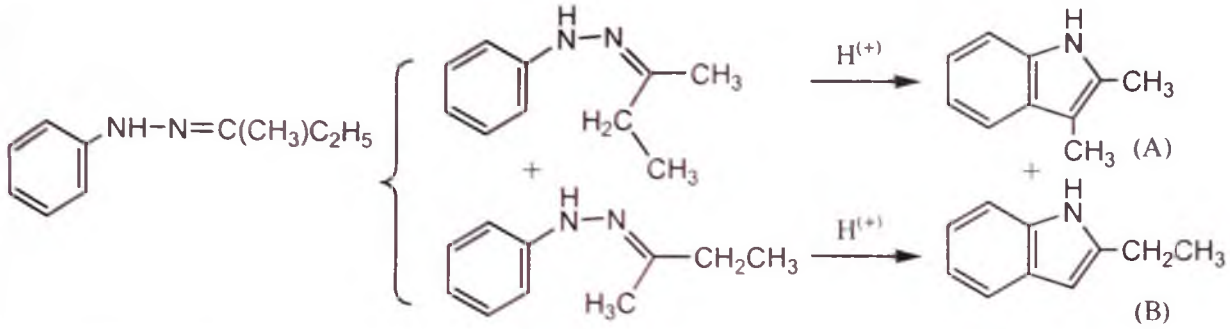


• Dùng chất đầu là một en-hiđrazin cũng thu được dẫn xuất tương ứng của indole. Thí dụ:





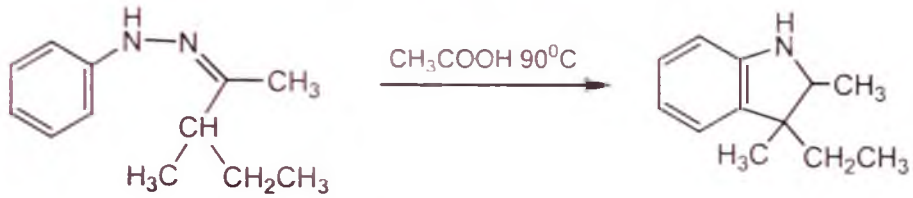
Nếu xuất phát từ phenylhiđrazon của một xeton không đối xứng mà chứa hai nhóm metylen, hoặc một nhóm metylen và một nhóm metyl, thì cả hai dạng *Z* và *E* của hiđrazon đều có thể phản ứng đóng vòng *Fischer* và tạo ra hai dẫn xuất khác nhau của indole. Thí dụ:



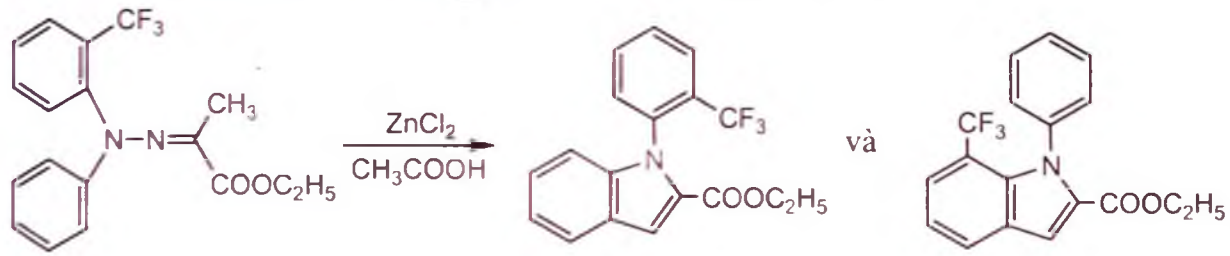
Thường thì đồng phân *E* chiếm tỉ lệ cao hơn đồng phân *Z* nên sản phẩm inđole tương ứng cũng chiếm tỉ lệ cao hơn. Tuy vậy, tỉ lệ giữa hai sản phẩm phụ thuộc nhiều vào độ mạnh của axit. Trong thí dụ trên, tỉ lệ A : B biến đổi theo axit như sau:

Axit	A : B
CH_3COOH	100 : 0
PPA	50 : 50
P_2O_5/ CH_3SO_3H	22 : 78

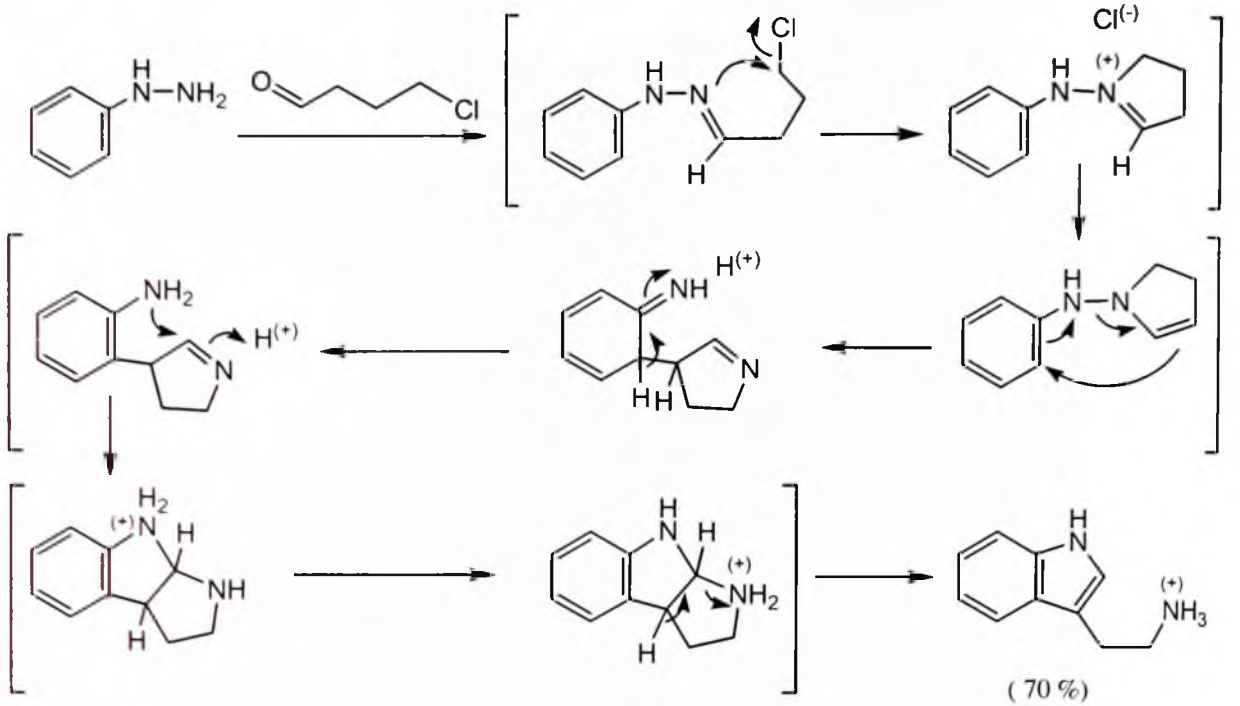
Trong trường hợp phenylhiđrazon của những xeton có nhánh ở vị trí α, chẳng hạn 3-metylpentan-2-on phenylhiđrazon, phản ứng đóng vòng *Fischer* cho sản phẩm chính là inđolenin (hay 3*H*-inđole) tức là sản phẩm sinh ra từ (*Z*)-phenylhiđrazon:



Phản ứng *Fischer* của các 1,1-điarylhiđrazon chứa các nhóm aryl khác nhau cho hỗn hợp hai dẫn xuất của inđole là đồng phân cấu tạo của nhau. Thí dụ:

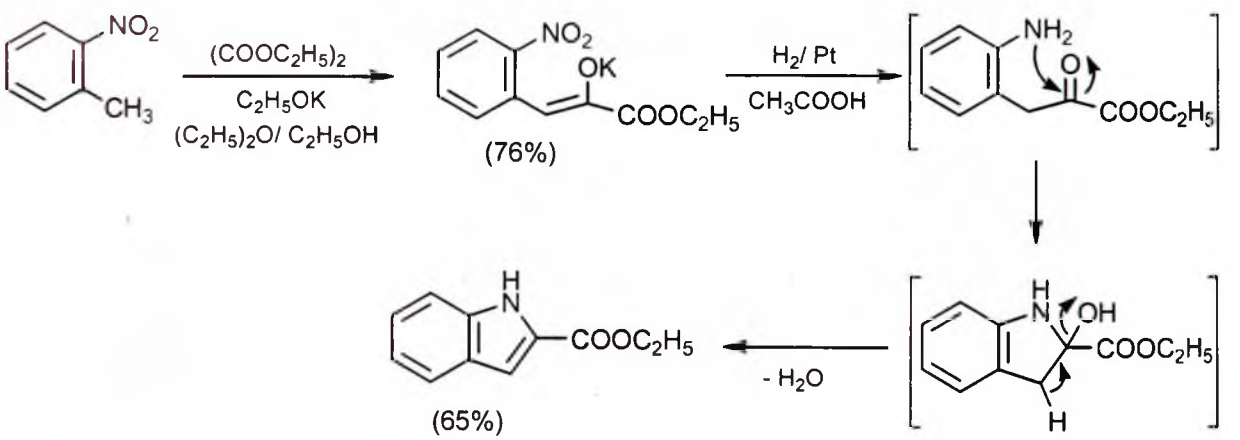


Một dạng áp dụng và phát triển rất quan trọng của phương pháp *Fischer* là tổng hợp tryptamin theo *Grandberg*, thường được gọi là *tổng hợp Grandberg*. Trong phương pháp này, 4-clorobutanal phenylhiđrazon tham gia phản ứng nucleophin nội phân tử sinh ra muối imini mạch vòng, muối này tách hiđro clorua tạo thành dẫn xuất của đihiđropirole. Tiếp theo là sự tấn công nucleophin nội phân tử của nhóm chức NH_2 thơm vào đihiđropirole sinh ra hệ trixiclic không bền, hệ này sẽ tự mở một vòng tạo thành tryptamin:

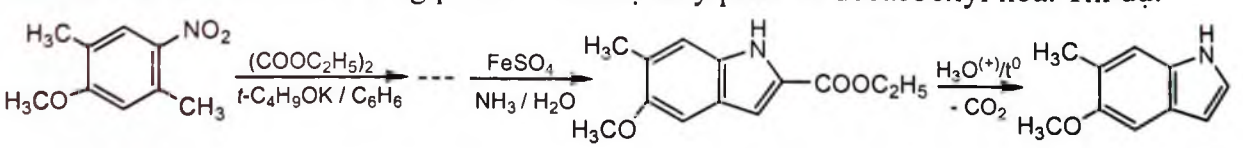


8.2.2 Đi từ o-(2-oxoankyl)anilin. Tổng hợp Reissert và tổng hợp Leimgruber-Batcho

Trong tổng hợp *Reissert*, *o*-nitrotoluen tác dụng với một phân tử đietyl oxalat, có mặt kali etylat, sau đó nhóm nitro được khử thành nhóm amino để tham gia đóng vòng ngay thành indole:

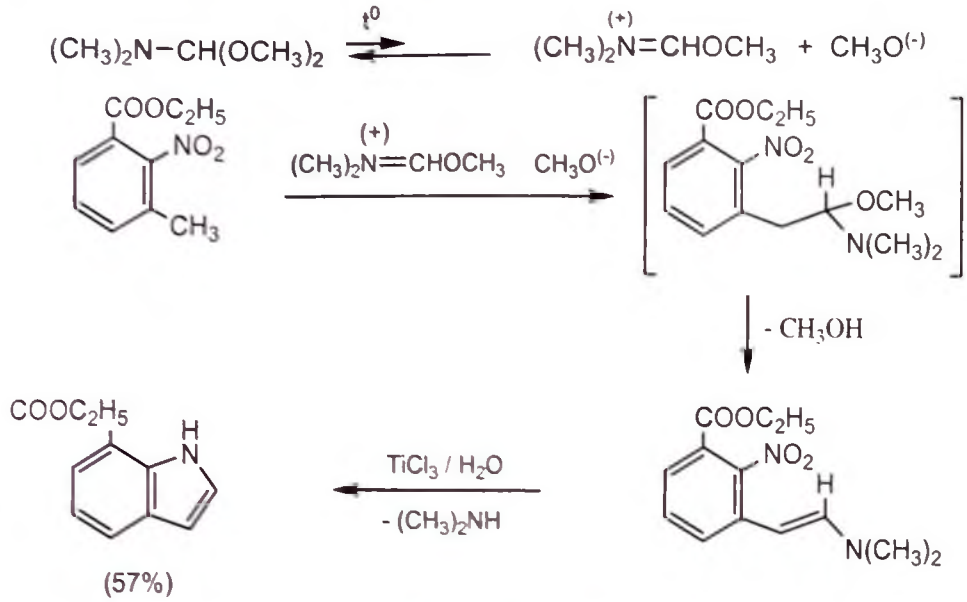


Phương pháp *Reissert* rất thuận tiện trong việc tổng hợp indole có nhóm thế ở vòng benzen. Nhóm chức este ở vòng pirole có thể bị thủy phân và đecacboxyl hóa. Thí dụ:

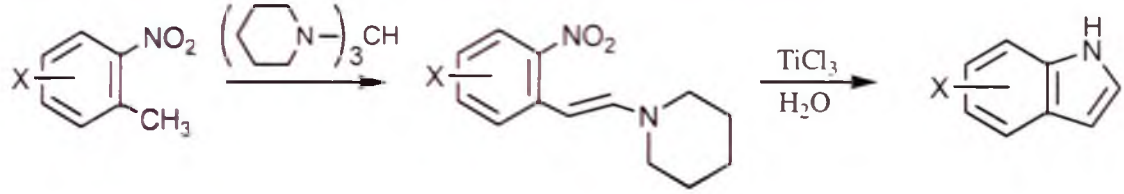


Tổng hợp *Leimgruber-Batcho* là một trong những dạng phát triển được dùng rộng rãi nhất của tổng hợp *Reissert*. Trong phương pháp tổng hợp này, một este – dẫn xuất của *o*-nitrotoluen được đun nóng với dimetylformamit đimetylaxetal (DMF-DMA) sinh ra một

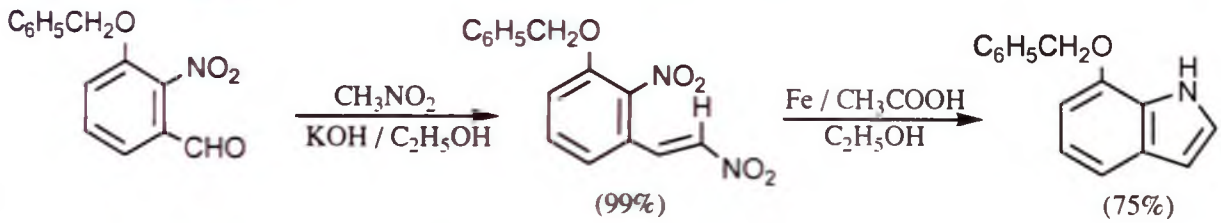
enamin. Nhóm nitro bị khử bởi titan triclorua trong nước, sau khi đóng vòng sẽ tạo thành dẫn xuất của inđole:



Để tổng hợp inđole không có nhóm thế ở dị vòng pirole, người ta có thể thay DMF-DMA bằng tris(piperiđin-1-yl)metan hoặc bis(đimetylamino)-*t*-butoximetan. Thí dụ:

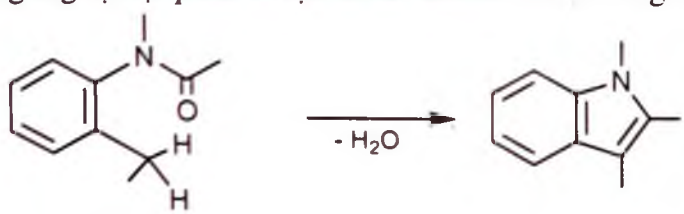


Ngoài ra, khi khử sản phẩm ngưng tụ giữa *o*-nitrobenzanđehit và nitrometan người ta cũng thu được inđole:

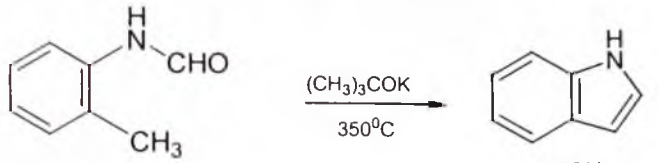


8.2.3 Đi từ o-ankylanilit. Tổng hợp Madelung

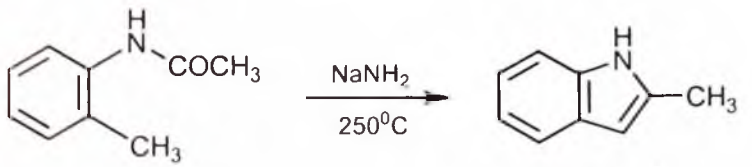
Khi có mặt natri amiđua, natri hiđrua, hoặc kali *t*-butylat... ở khoảng 250 - 350°C, các *o*-ankylanilit sẽ ngưng tụ nội phân tử tạo thành inđole. Đó là tổng hợp *Madelung :*



Thí dụ:

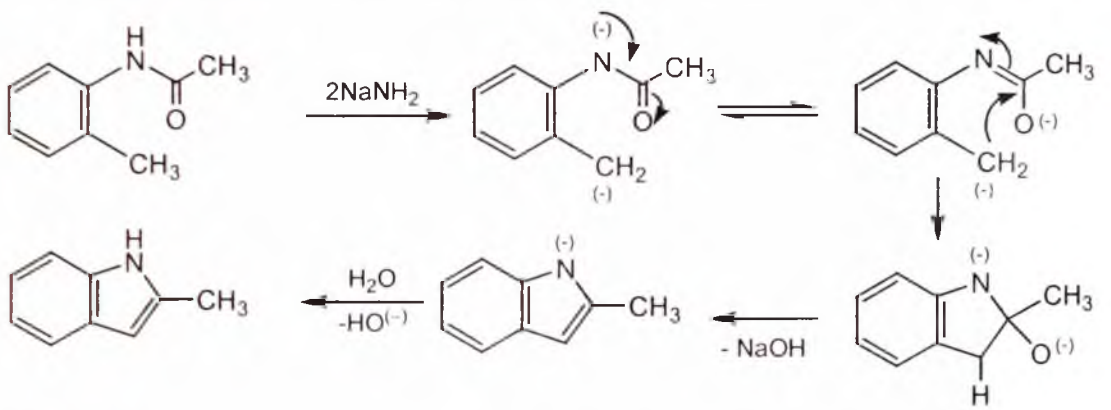


(79%)

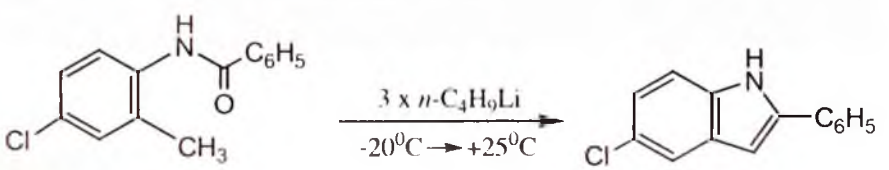


(81%)

Vai trò chính của các bazơ (như $NaNH_2$) là đeproton hóa cả nhóm CH_3 lẫn nhóm NH, tạo điều kiện cho sự đóng vòng tạo thành dẫn xuất của indole:

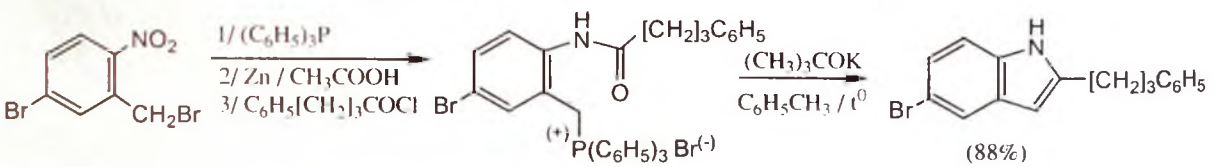


Nếu dùng n-C_4H_9Li thay cho $NaNH_2$,... phản ứng tạo thành indole có thể xảy ra trong điều kiện êm dịu hơn mà hiệu suất vẫn cao. Thí dụ :



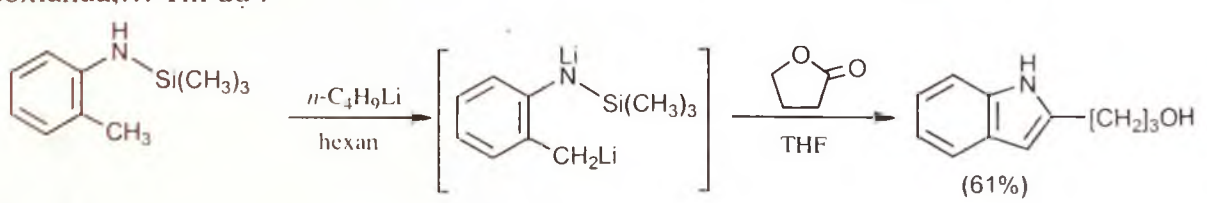
(94%)

Cũng trong điều kiện tương đối êm dịu là trường hợp đóng vòng bằng phản ứng kiểu *Wittig* nội phân tử, như trong thí dụ sau đây:

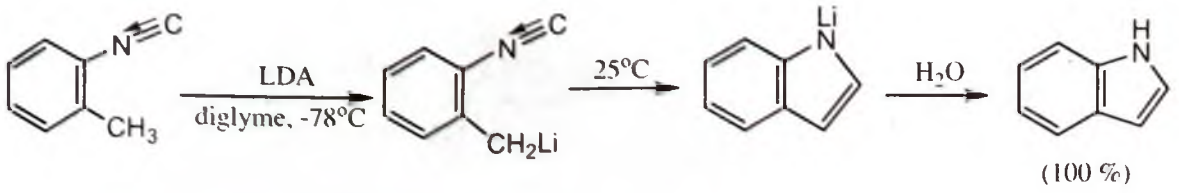


(88%)

Những dạng cải biên khác của phương pháp tổng hợp *Madelung* đều phải thay đổi cả tác nhân phản ứng lẫn hợp chất thơm ban đầu, như dùng (*o*-tolylamino)silan, *o*-tolyl isoxianua,... Thí dụ :

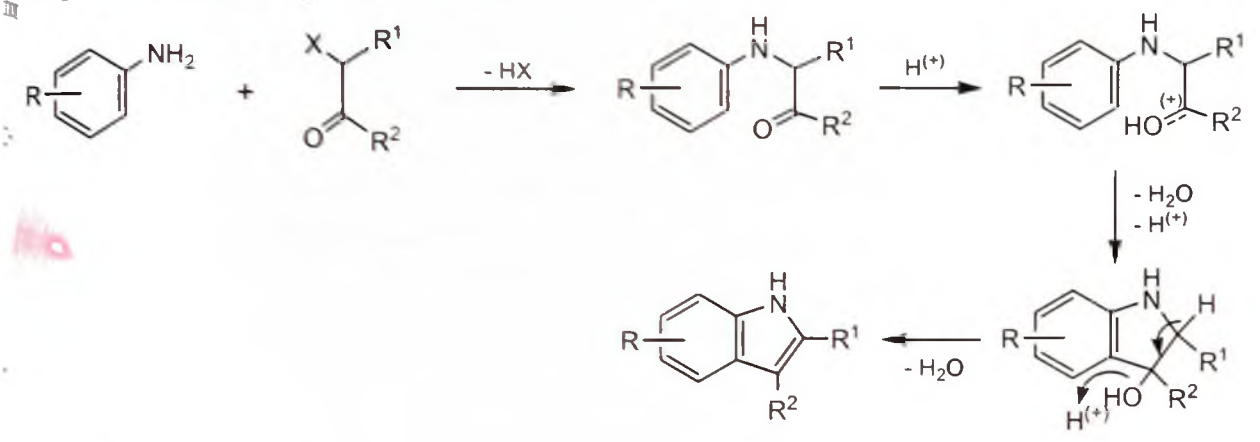


(61%)

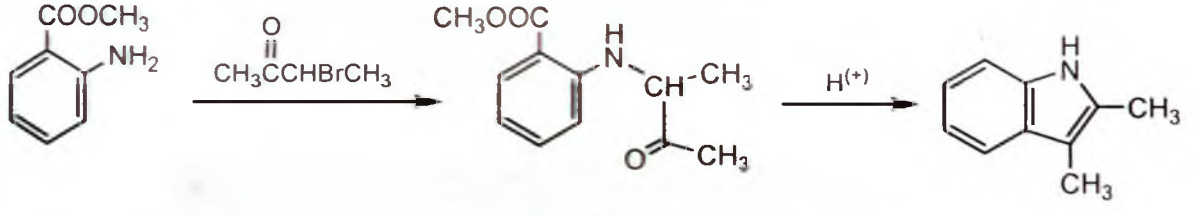


8.2.4 Đi từ hợp chất α-arylaminocacbonyl. Tổng hợp Bischler

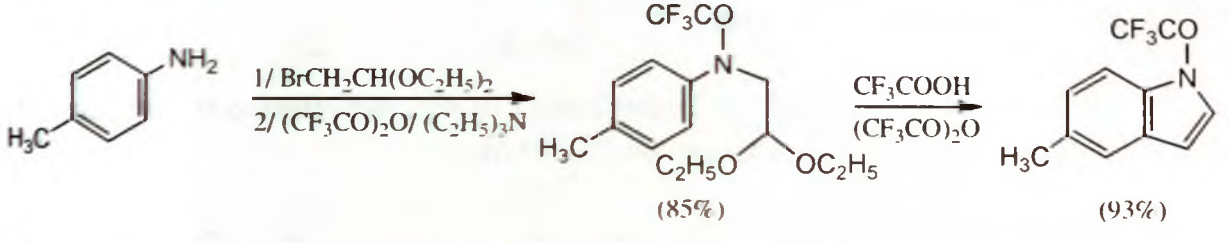
Trong môi trường axit mạnh, các α-arylaminoxeton (thu được khi cho α-haloxeton tác dụng với anilin hoặc dẫn xuất) sẽ đóng vòng thành indole nhờ phản ứng thế electrophin nội phân tử. Đó là tổng hợp *Bischler*:



Thí dụ:



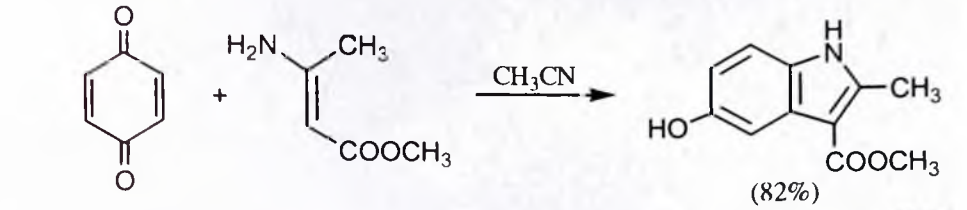
Trong những điều kiện như trên, phản ứng *Bischler* thường cho nhiều sản phẩm phụ làm giảm hiệu suất. Hiện nay, người ta thấy rằng *N*-axyl hóa α-arylaminoxeton trước khi xử lí với axit thì phản ứng sẽ tốt hơn. Thí dụ:



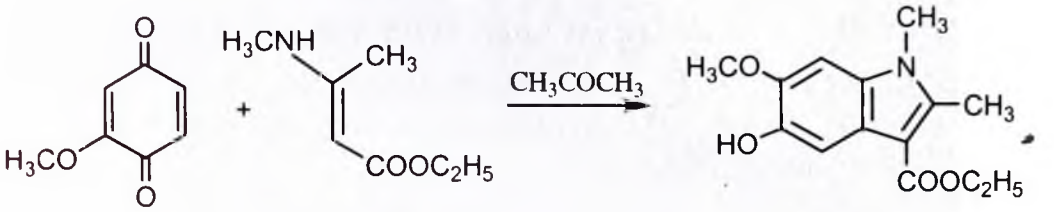
8.2.5 Đi từ p-quinon và enamin. Tổng hợp Nenitzescu

Phương pháp *Nenitzescu* cho phép tổng hợp 5-hiđroxiindole là những chất đầu quan trọng dùng để điều chế nhiều hợp chất thiên nhiên chứa vòng indole.

Trong phương pháp này, *p*-quinon ngưng tụ với enamin cho 5-hiđroxiindole chứa nhóm thế ở vòng pirole. Thí dụ:

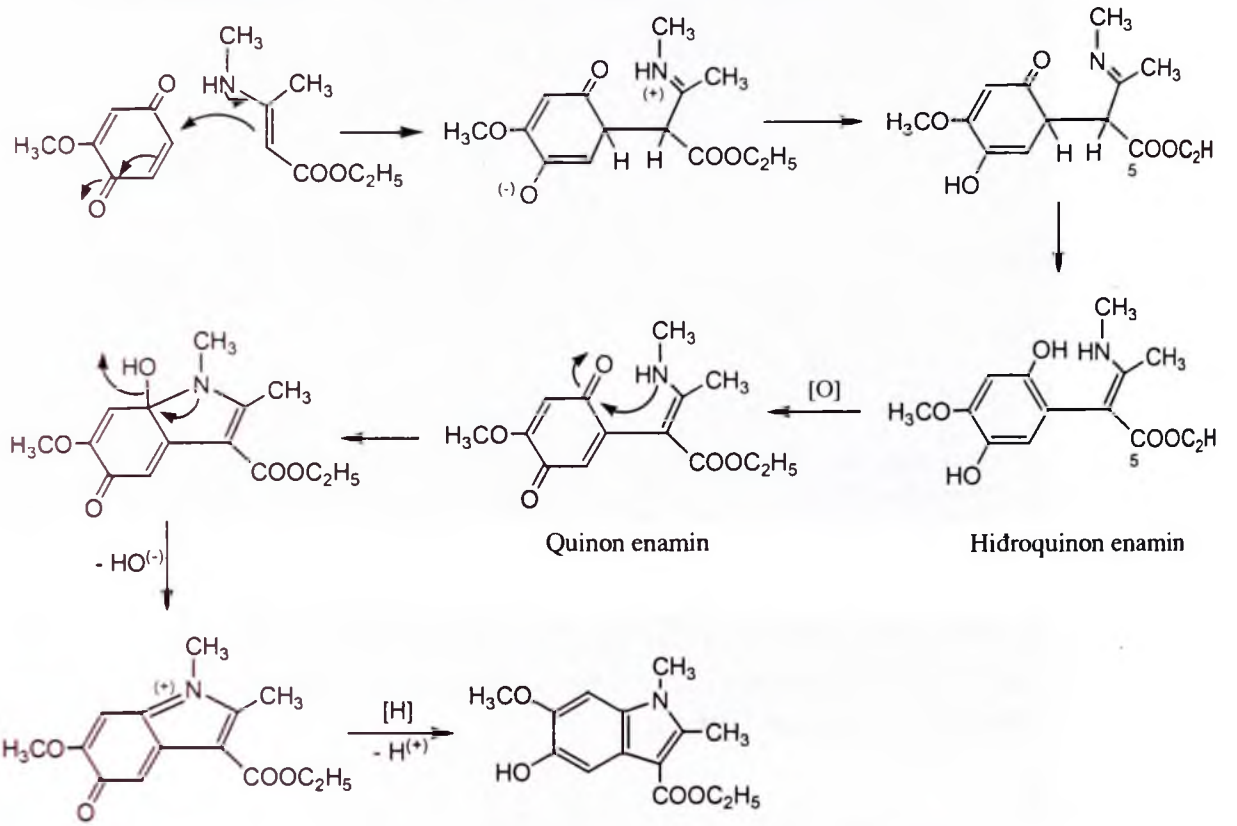


(82%)

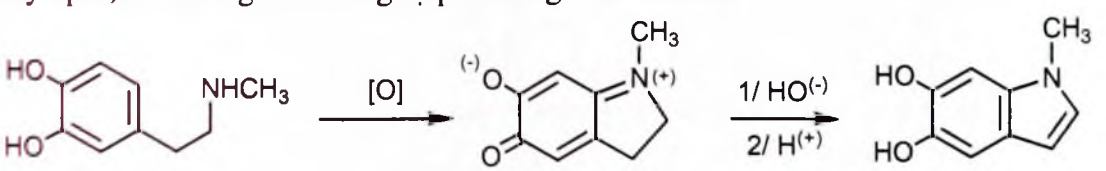


(60%)

Cơ chế phản ứng *Nenitzescu* khá phức tạp, rất có thể như sau:



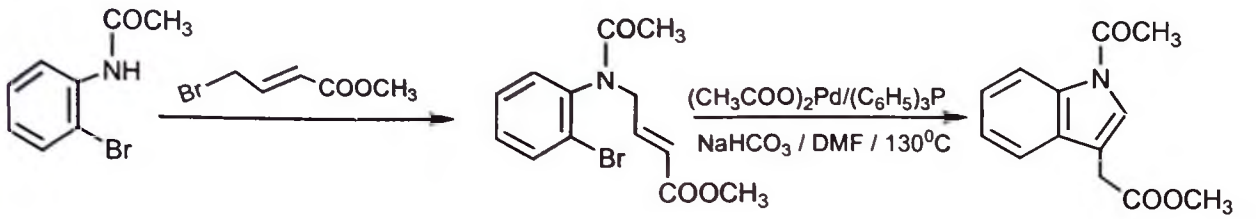
Phản ứng điều chế 5,6-đihiđroxi-1-metylinđole từ 4-(2-metylaminoetyl)benzen-1,2-điol (hay epin) có những nét tương tự phản ứng *Nenitzescu*:



8.2.6 Tổng hợp nhờ chất xúc tác paladi

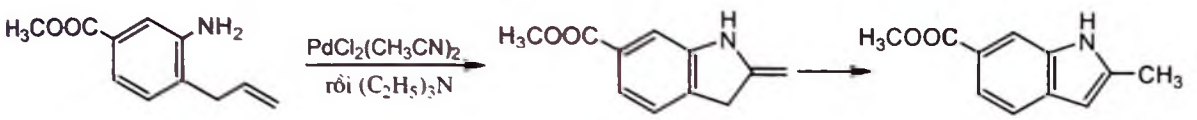
8.2.6.1 Phương pháp *Mori* và *Ban*

Cho 2-bromoaxetanilit tác dụng với metyl 4-bromocrotonat rồi xử lí sản phẩm sinh r với paladi(II) axetat, triphenylphosphin và natri hiđrocacbonat trong DMF sẽ thu được dẫ xuất thế 1,3 của inđole:



8.2.6.2 Phương pháp *Hegedus*

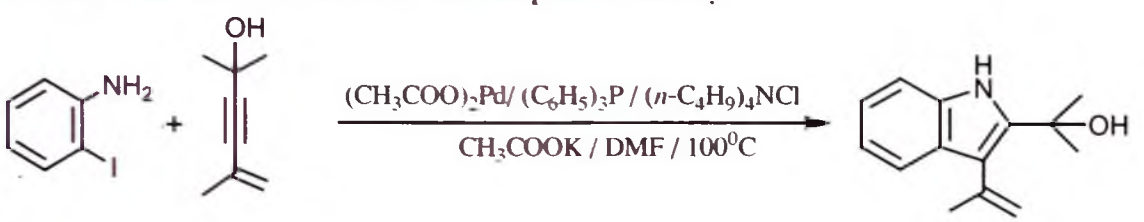
Khi xử lí *o*-anlylanilin với một đương lượng $PdCl_2(CH_3CN)_2$ rồi với trietylamin sẽ thu được 2-metylinđole theo sơ đồ phản ứng sau:

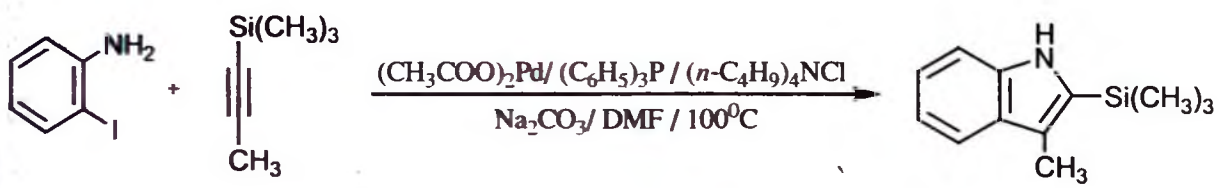


Trong phương pháp này phải dùng cả một đương lượng $PdCl_2(CH_3CN)_2$ vì sau phản ứng nó trở thành PdO không tái tạo ngay được.

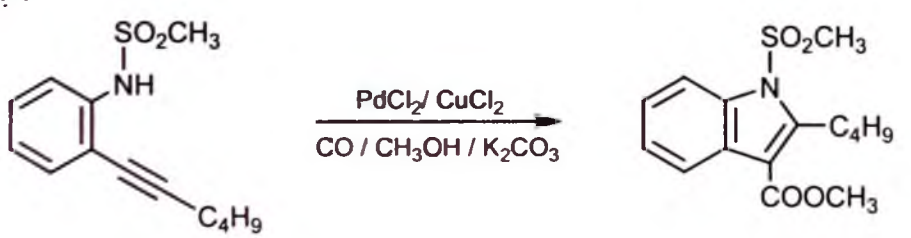
8.2.6.3 Phương pháp *Larock*

Phương pháp tổng hợp inđole này được dựa trên cơ sở phản ứng của 2-iođoanilin với một dẫn xuất của axetilen nhờ chất xúc tác paladi. Thí dụ:





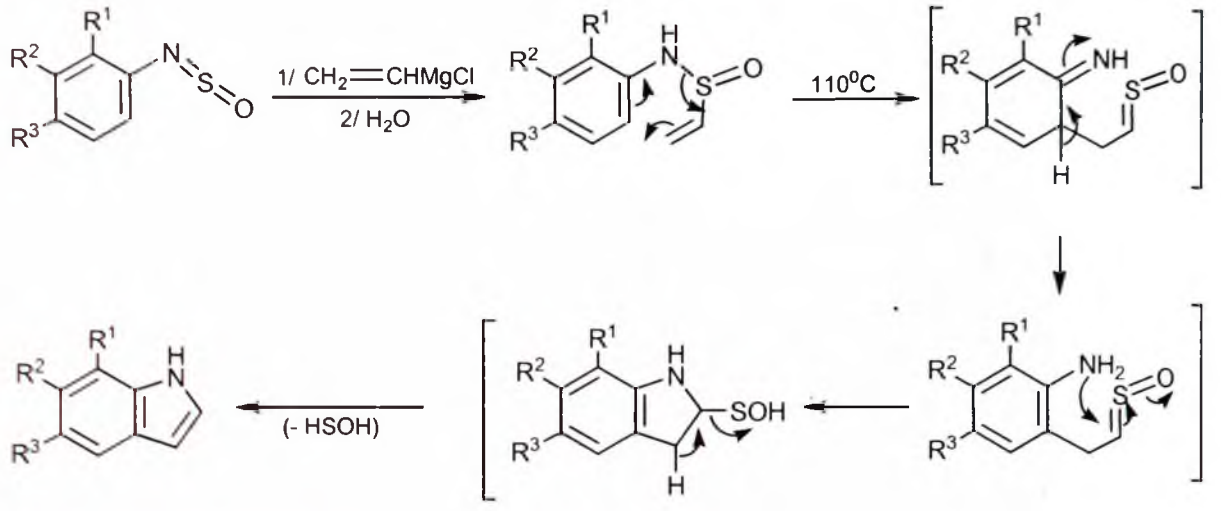
Cũng có thể tổng hợp inđole bằng cách đóng vòng 2-ankinylanilin nhờ chất xúc tác paladi. Thí dụ :



8.2.7 Các phương pháp khác

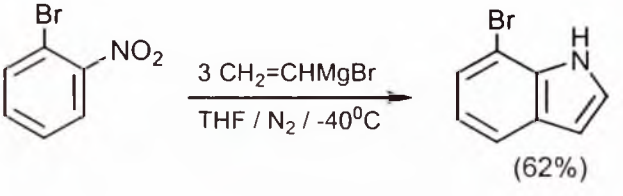
8.2.7.1 Đi từ sunfinamit

Theo phương pháp này, thoạt tiên cho sunfinamit tác dụng với vinylmagie clorua, sau đó đun nóng sản phẩm sinh ra sẽ thu được inđole nhờ một quá trình chuyển vị. Đó là tổng hợp *Baudin-Julia*:



8.2.7.2 Đi từ dẫn xuất ortho thế của nitrobenzen

Khi cho *o*-bromonitrobenzen tác dụng với 3 đương lượng vinylmagie bromua sẽ sinh ra 7-bromoinđole:

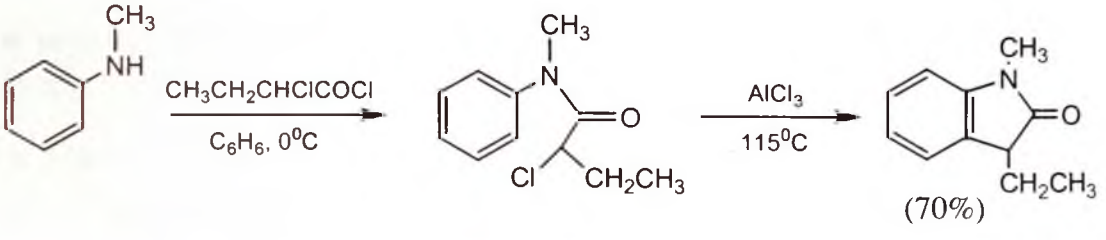


Quá trình phản ứng trên có vẻ không bình thường và chưa được xác định rõ về cơ chế, song rất có hiệu quả trong việc tổng hợp dẫn xuất thế ở vị trí 7 của inđole.

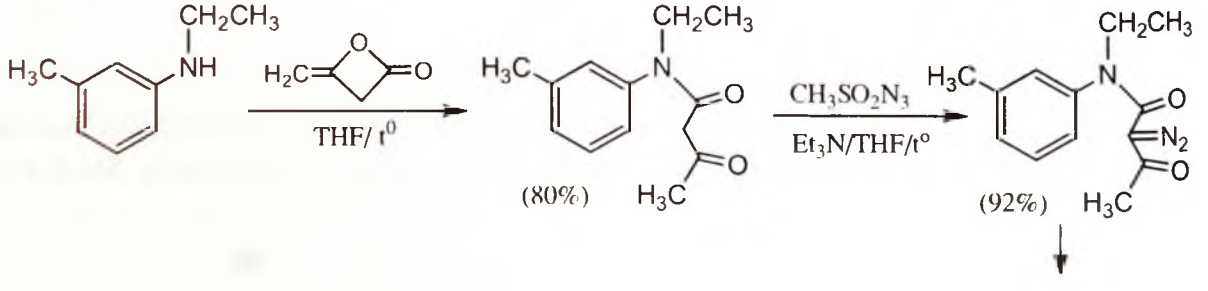
8.2.8 Tổng hợp một số dẫn xuất đặc biệt của inđole

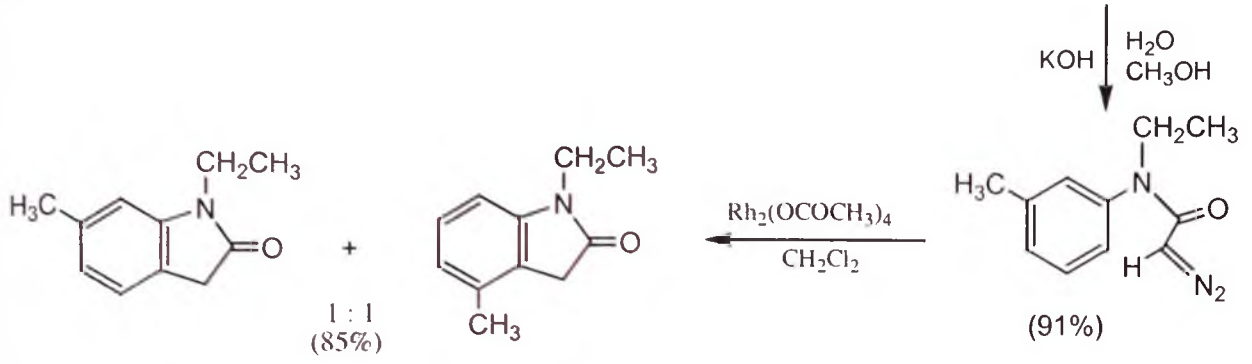
8.2.8.1 Tổng hợp oxinđole

Xuất phát từ *N*-ankylanilin phương pháp chính tổng hợp dẫn xuất của oxinđole dựa trên phản ứng *Friedel-Crafts* nội phân tử. Thí dụ:



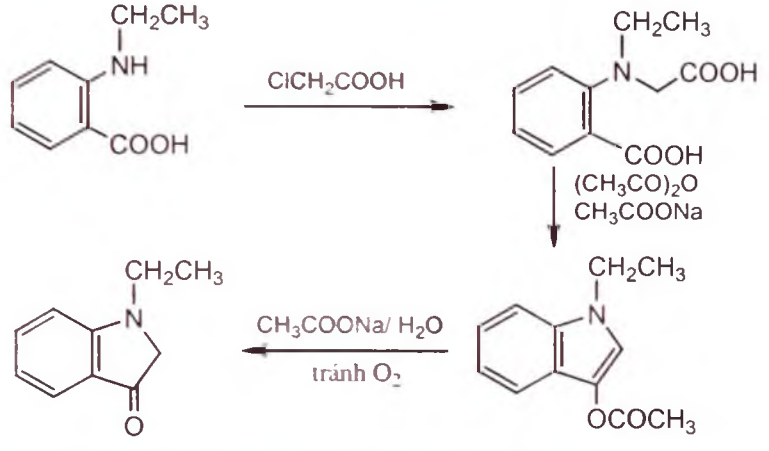
Cũng xuất phát từ *N*-ankylanilin, một phương pháp khác phức tạp hơn lại dựa trên phản ứng đóng vòng nhờ chất xúc tác rhođi. Thí dụ:



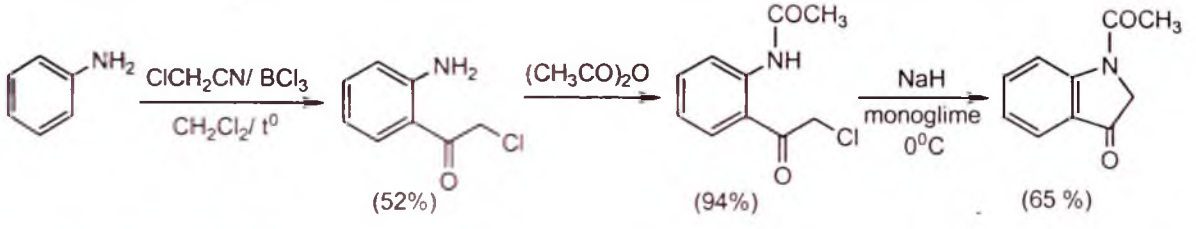


8.2.8.2 Tổng hợp inđoxyl

Inđoxyl thường được tổng hợp từ axit *N*-ankylantranilic theo sơ đồ phản ứng sau:

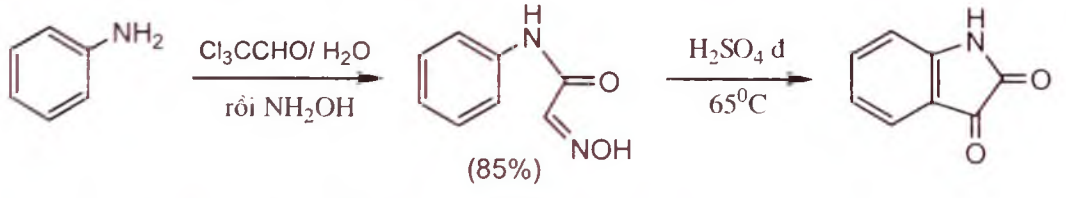


Ngoài ra, cũng có thể tổng hợp inđoxyl từ anilin đi qua 2-(cloroaxetyl)anilin như sau:

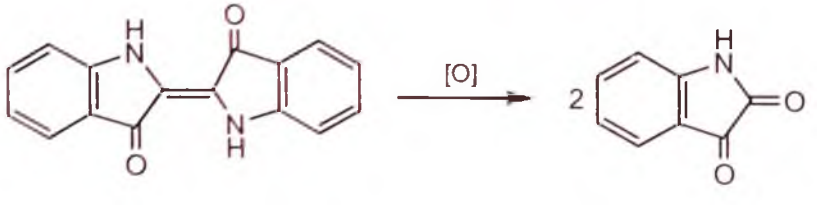


8.2.8.3 Tổng hợp isatin

Isatin được điều chế khá dễ dàng bằng phản ứng giữa anilin và cloral rồi với hiđroxylamin, sau đó đóng vòng oxim trong axit sunfuric đặc:



Khi oxi hoá inđigo bằng HNO_3 hoặc CrO_3 cũng thu được isatin:



8.3 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP BENZOFURAN VÀ BENZOTHIOPHEN

8.3.1 Phản ứng của benzofuran và benzothiophen

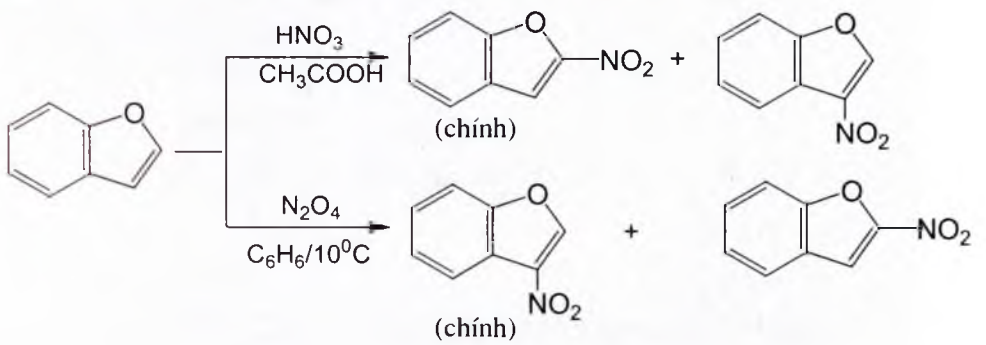
8.3.1.1 Phản ứng thế electrophin

Phản ứng thế electrophin của các dị vòng ngưng tụ này không có tính định hướng cao như các phản ứng của indole.

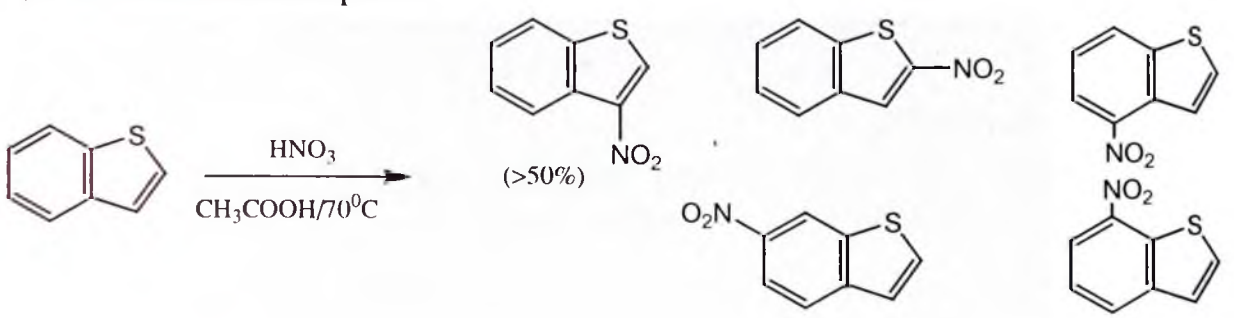
Benzo[*b*]furan có khả năng phản ứng cao hơn benzo[*b*]thiophen.

a) *Nitro hoá*

Nitro hoá benzofuran bằng axit nitric trong axit axetic cho 2-nitrobenzofuran là chính, cùng với một lượng nhỏ 3-nitrobenzofuran. Khi nitro hoá bằng nitrogen tetraoxit trong benzen cũng thu được hỗn hợp hai dẫn xuất nitro trên, song đồng phân 3-nitro- lại chiếm ưu thế :



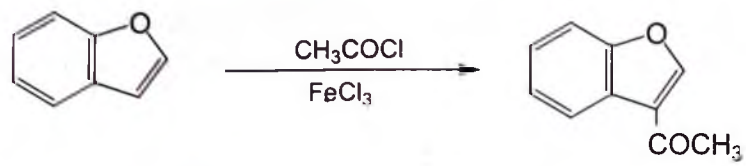
Nitro hoá benzothiophen bằng axit nitric cho một hỗn hợp dẫn xuất mononitro, trong đó sản phẩm chính (chiếm hơn 50%) là 3-nitrobenzothiophen, còn lại là các đồng phân 2-, 4-, 6- và 7-nitrobenzothiophen:



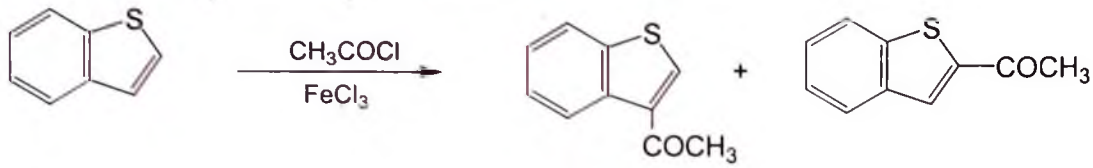
Nhóm thế đẩy electron như CH_3, OCH_3,... ở vị trí số 3 của benzothiophen định hướng nitro hoá vào vị trí 2 ; trái lại nhóm thế hút electron như CHO, $COOC_2H_5$, NO_2... định hướng nitro hoá vào vị trí 4.

b) *Axyl hoá và aryl hoá*

Vòng furan của benzofuran kém bền trong môi trường axit. Phản ứng *Friedel-Crafts* thường cho sản phẩm nhựa. Tuy nhiên axyl hoá bằng clorua axit có mặt $FeCl_3$ hoặc $SnCl_4$ hay bằng anhidrit axit có mặt axit phosphoric có thể thu được 3-axylbenzofuran. Thí dụ:



Phản ứng axyl hoá benzothiophen cũng cho dẫn xuất 3-axyl là chính, bên cạnh đó còn sinh ra một lượng nhỏ đồng phân 2-axylbenzothiophen:



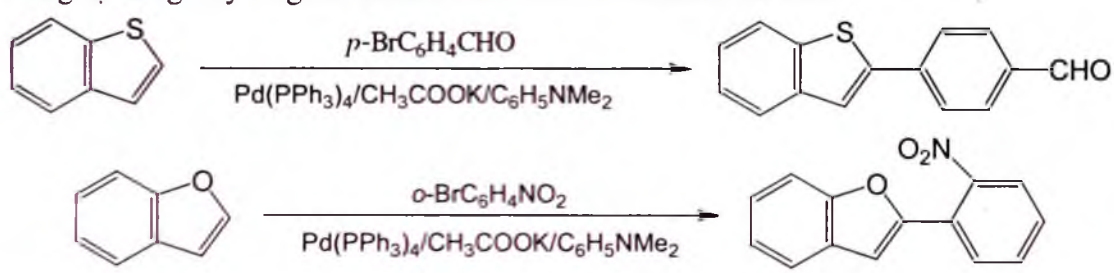
(chính)

3-Metyl- và 2-metylbenzothiophen được axyl hoá vào vị trí còn trống của vòng thiophen.

Phản ứng formyl hoá *Vilsmeier-Haack* xảy ra ở vị trí 2 của benzofuran với hiệu suất chỉ 38%:

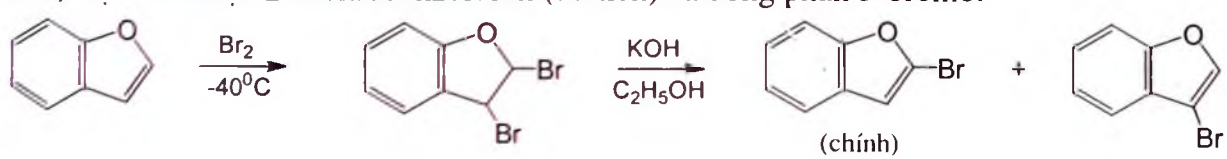
Formyl hoá 3-metoxibenzothiophen ở nhiệt độ phòng cho 3-metoxibenzothiophen-2-cacbanđehit; phản ứng tương tự đối với 3-clorobenzothiophen đòi hỏi ở nhiệt độ 95°C.

Phản ứng *Heck* giữa benzothiophen và *p*-bromobenzanđehit xảy ra ở vị trí 2, phản ứng tương tự cũng xảy ra giữa benzofuran và *o*-bromonitrobenzen:



c) *Halogen hóa*

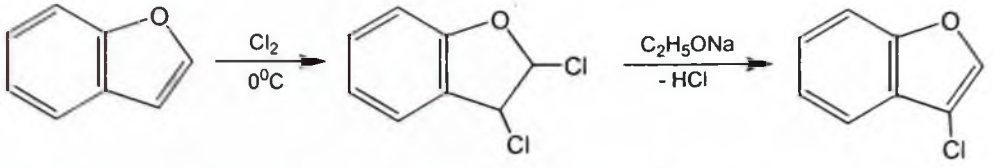
Benzofuran và benzothiophen không tham gia phản ứng halogen hoá trực tiếp. Khi cho tác dụng với brom trong cloroform ở -40°C, benzofuran cho sản phẩm cộng là *trans*-2,3-đibromo-2,3-đihiđrobenzofuran. Đehiđrobrom hoá sản phẩm cộng này bằng dung dịch kiềm/rượu thu được 2-bromobenzofuran (ưu tiên) và đồng phân 3-bromo:



(chính)

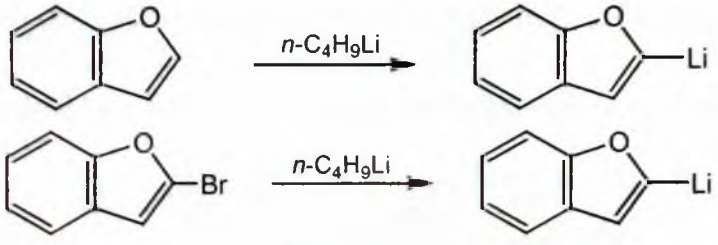
Các phản ứng tương tự cũng xảy ra với benzothiophen, chỉ khác ở sản phẩm cuối cùng là 3-bromothiophen.

Clo hoá benzofuran trong axit axetic ở 0^0C sinh ra hỗn hợp 4 đồng phân quang học của 2,3-đicloro-2,3-đihiđrobenzofuran. Đehiđroclo hoá hỗn hợp này bằng natri etylat sẽ thu được 3-clorobenzofuran:

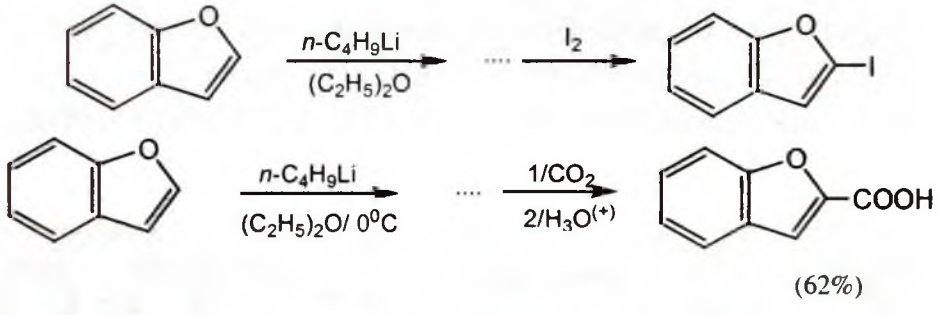


8.3.1.2 Phản ứng tạo thành và chuyển hoá dẫn xuất lithio

Benzofuran có thể được lithio hoá ở vị trí 2 nhờ phản ứng trực tiếp với *n*-butyllithi hoặc bằng phương pháp gián tiếp qua 2-bromobenzofuran:

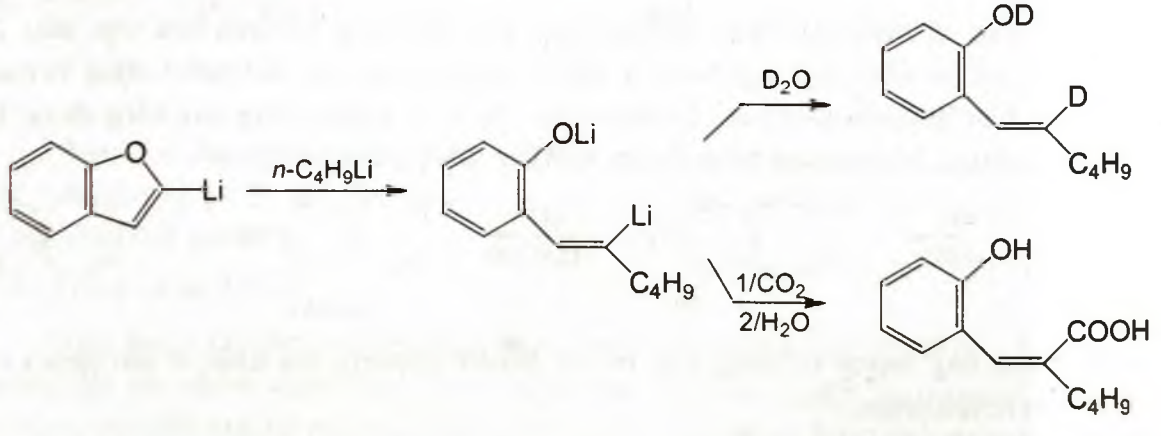


2-Lithiobenzofuran sinh ra được chuyển hoá theo những hướng khác nhau tuỳ theo tác nhân và điều kiện phản ứng. Thí dụ:

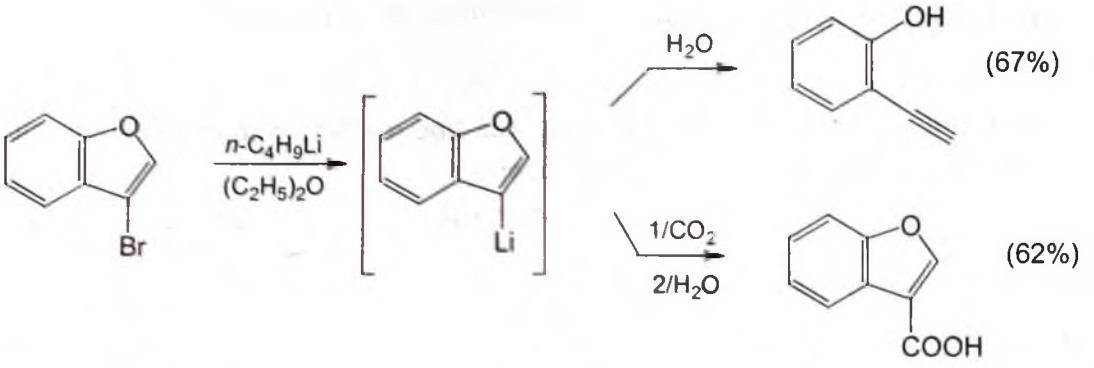


(62%)

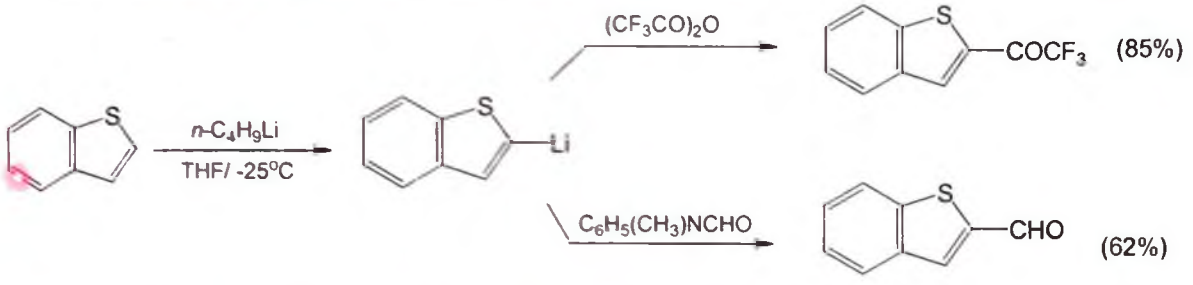
Chú ý rằng khi dùng dư *n*-C_4H_9Li, 2-lithiobenzofuran có thể bị mở vòng furan tạo ra dẫn xuất của benzen. Thí dụ :



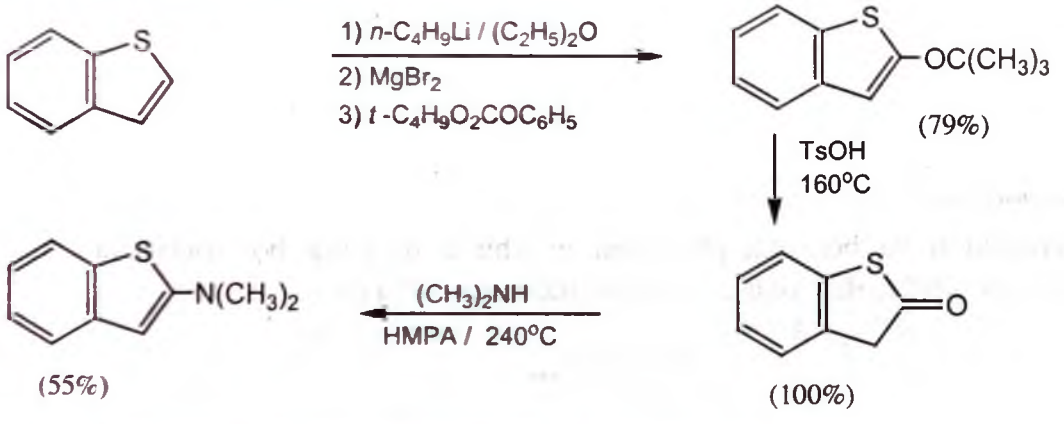
3-Lithiobenzofuran là sản phẩm không bền sinh ra từ 3-bromobenzofuran, sản phẩm này bị mở vòng bởi nước hoặc cacboxyl hoá bởi CO_2:



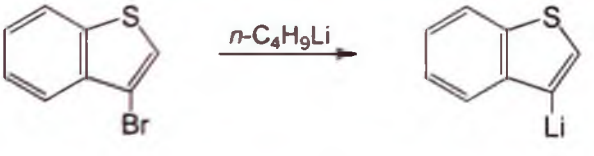
Benzothiophen tác dụng với *n*-butyllithi sinh ra 2-lithiobenzothiophen, dẫn xuất này tham gia nhiều phản ứng như axyl hoá, ankyl hoá ... Thí dụ:



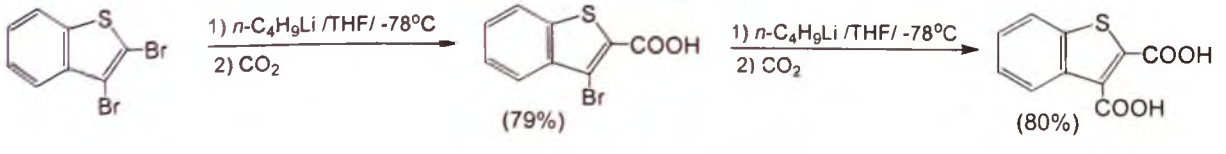
Chính nhờ đi qua 2-lithiobenzothiophen, từ benzothiophen có thể tổng hợp 2-(đimetylamino)benzothiophen:



3-Lithiobenzothiophen được tạo thành từ 3-bromobenzothiophen:



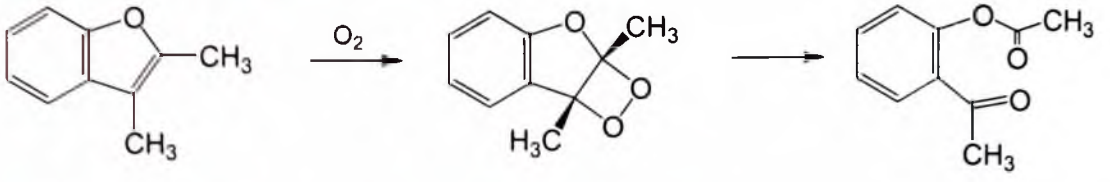
Tuy vậy, khả năng phản ứng của 3-bromobenzothiophen không bằng của 2-bromobenzothiophen. Vì lẽ đó, khi có mặt *n*-C_4H_9Li, nguyên tử 2-bromo của 2,3-đibromobenzothiophen sẽ phản ứng trước, như trong thí dụ sau đây:



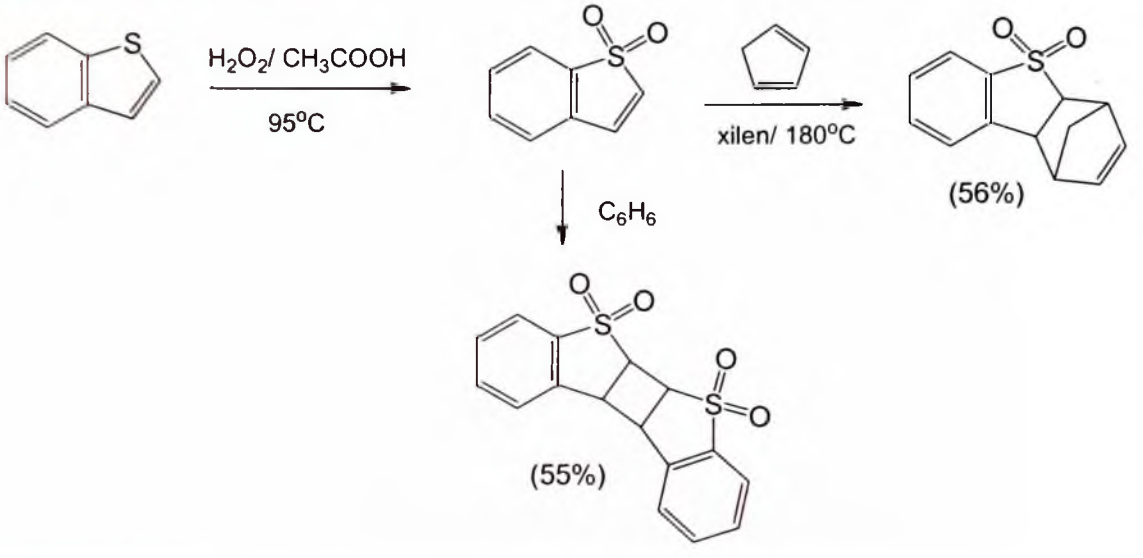
8.3.1.3 Các phản ứng khác ở vòng

a) *Phản ứng oxi hoá*

2,3-Đimetylbenzofuran bị oxi hoá quang hoá học ở -78^{0}C sinh ra đioxetan, chất này đồng phân hoá mở vòng thành 2-axetoxiaxetophenon:

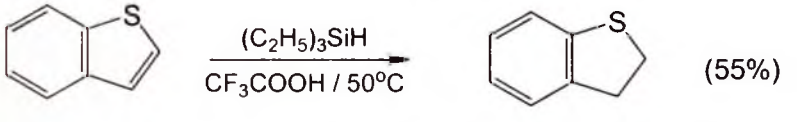


Benzothiophen bị oxi hoá quang hoá học hoặc bởi peraxit sinh ra 1,1-đioxit, sản phẩm này dễ dàng đime hoá quang hoá học hoặc cộng-đóng vòng với một đien:



b) *Phản ứng khử*

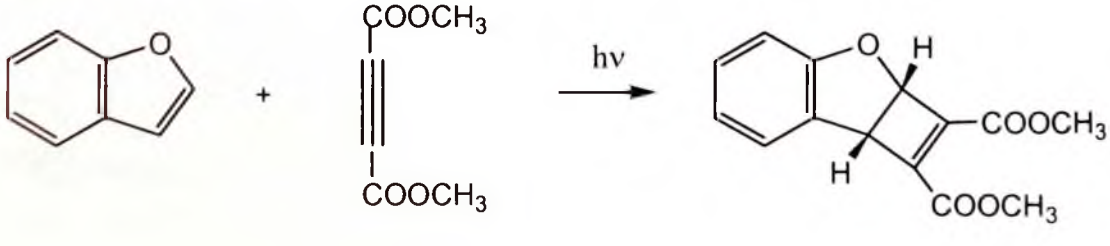
Benzofuran và benzothiophen đều bị khử ở dị vòng bởi trietylsilan trong axit trifluoroaxetic sinh ra dẫn xuất 2,3-đihiđro tương ứng. Thí dụ :



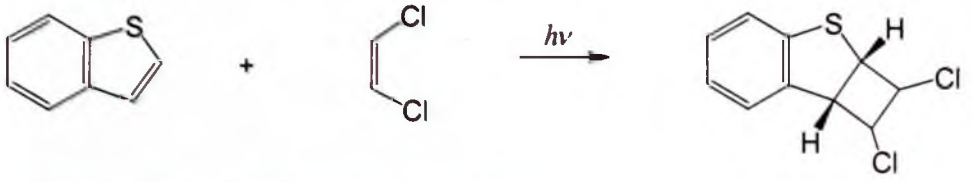
Riêng benzothiophen tham gia phản ứng hiđrođesunfu hoá nhờ chất xúc tác Ni Raney.

c) *Phản ứng cộng-đóng vòng*

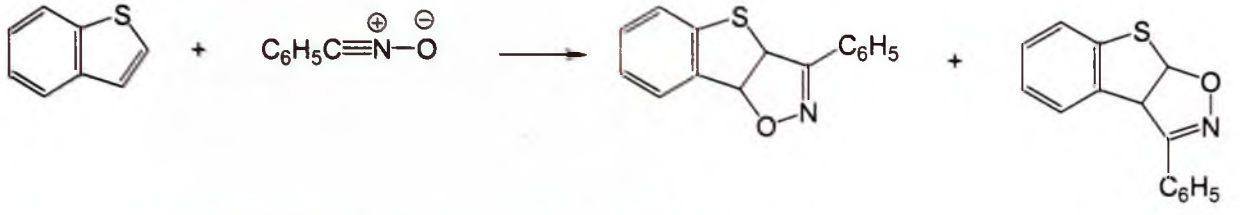
Khác với furan, benzofuran không tham gia phản ứng cộng-đóng vòng [4 + 2] do sự có mặt của vòng benzen ngưng tụ. Ngược lại, phản ứng cộng-đóng vòng [2+2] quang hoá học với liên kết kép 2,3 lại dễ dàng. Thí dụ: đimetyl axetilenđicacboxylat tạo với benzofuran dẫn xuất của xiclobuten:



Tương tự như benzofuran, benzothiophen cộng-đóng vòng 1,2-dicloroeten cho dẫn xuất của xiclobutan:



Không những thế, benzothiophen còn tham gia các phản ứng tạo dị vòng 5-6 cạnh như trong thí dụ dưới đây:

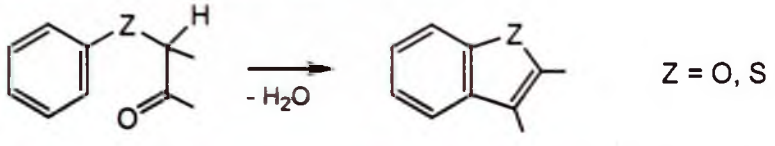


8.3.2 Tổng hợp benzofuran và benzothiophen

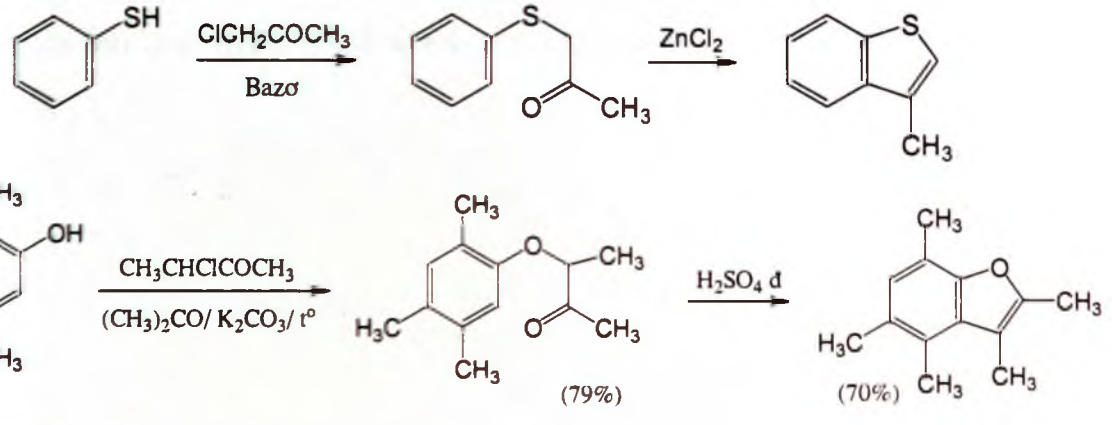
8.3.2.1 Các phương pháp tổng hợp chung

a) *Đi từ 2-arylsunfanyl- hoặc 2-aryloxianđehit, -xeton, - axit*

Khi có mặt tác nhân tách nước và xúc tác như H_2SO_4, $ZnCl_2$, $POCl_3$, PPA... các 2-arylsunfanyl- hoặc 2-aryloxianđehit, -xeton, -axit sẽ đóng vòng theo cơ chế electrophin tạo thành benzofuran hoặc benzothiophen :

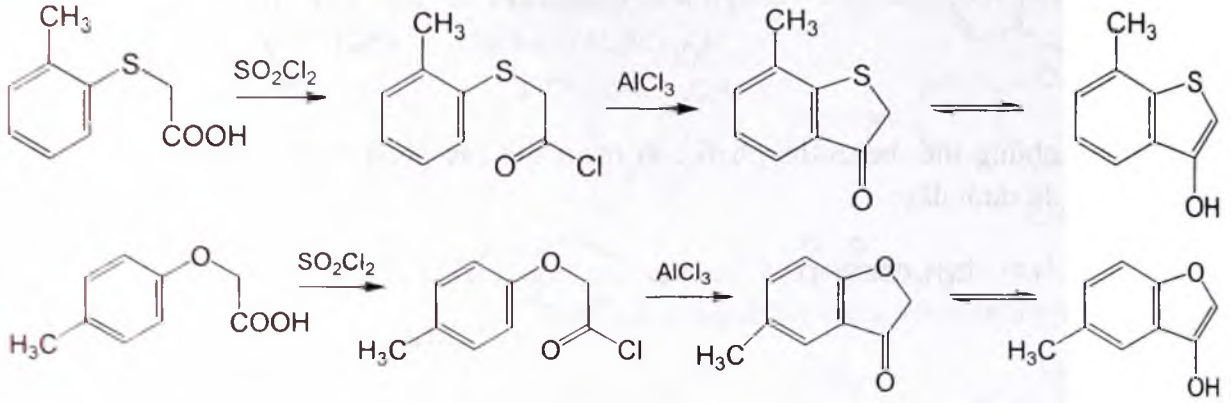


Phương pháp này rất thuận tiện để tổng hợp các dẫn xuất có nhóm thế ở dị vòng của benzothiophen và benzofuran. Thí dụ:



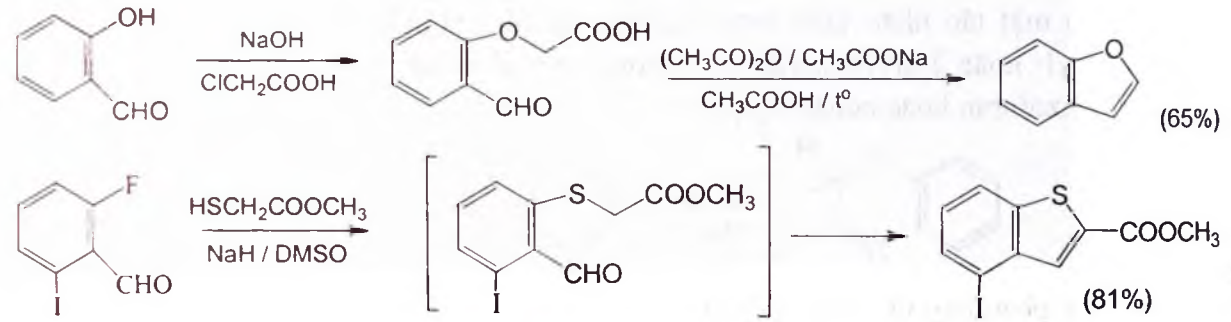
Muốn tổng hợp benzothiophen và benzofuran không chứa nhóm thế ở dị vòng, cần đi từ arylsunfanylaxetanđehit axetal hoặc aryloxiaxetanđehit axetal. Thí dụ:

Clorua của các axit 2-arylsunfanyl và 2-aryloxi axit đóng vòng theo kiểu *Friedel-Crafts* tạo ra các dẫn xuất 3-hiđroxi của benzothiophen và của benzofuran (ở dạng cân bằng tautome với dạng oxo). Thí dụ:



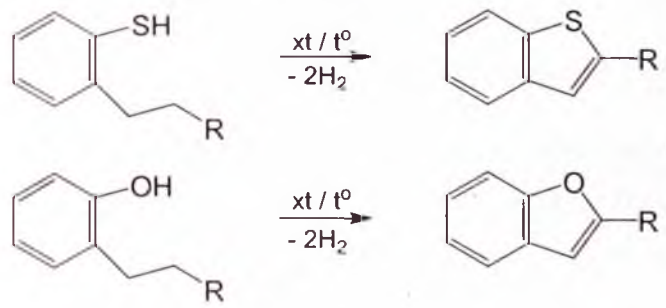
b) *Đi từ dẫn xuất o-axylphenoxi- hoặc o-axylphenylsunfanyl- của axit axetic hoặc của este hoặc xeton*

Bản chất của phương pháp này là sự ngưng tụ nội phân tử kiểu *Perkin* hoặc kiểu croton. Thí dụ:



c) *Đi từ 2-ankylphenol và 2-ankylthiophenol*

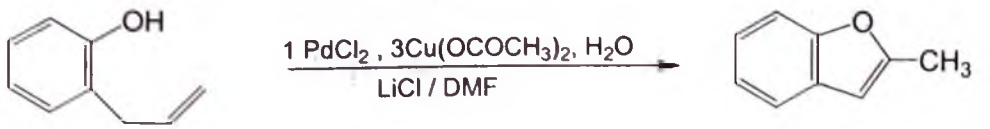
Thực chất của phương pháp này là sự đehiđro hoá - đóng vòng nhờ chất xúc tác và nhiệt độ :



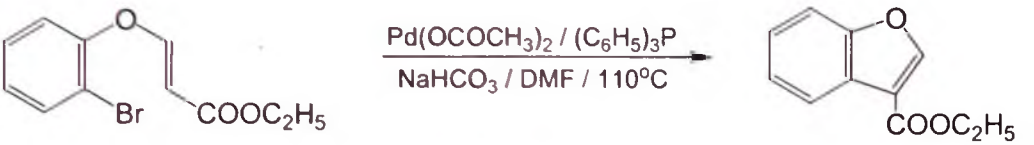
Chất xúc tác có thể là hỗn hợp đồng(II) oxit và crom(III) oxit ở 450°C. Trong quá trình phản ứng có thể xảy ra sự chuyển vị, làm giảm hiệu suất của quá trình tổng hợp.

d) *Dùng các phản ứng được xúc tác bởi paladi*

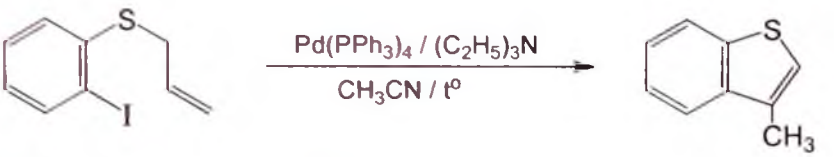
Nhờ chất xúc tác là hỗn hợp gồm paladi(II) clorua và đồng(II) axetat, *o*-anlylphenol đóng vòng tạo thành benzofuran:



Etyl benzofuran-3-cacboxylat được điều chế bằng phản ứng *Heck* cũng nhờ chất xúc tác paladi(II) axetat:



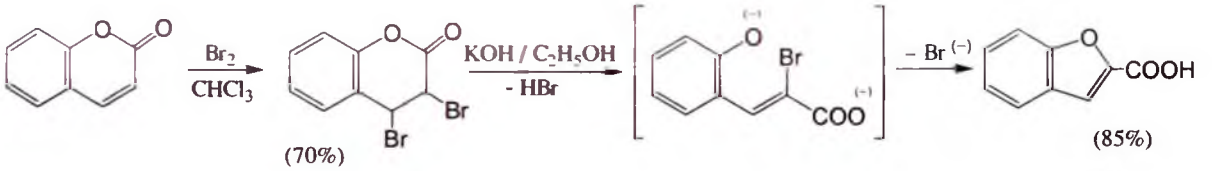
Cũng bằng phản ứng *Heck*, từ anlyl 2-iodophenyl sunfua người ta tổng hợp 3-metyl benzothiophen:



8.3.2.2 Các phản ứng tổng hợp riêng

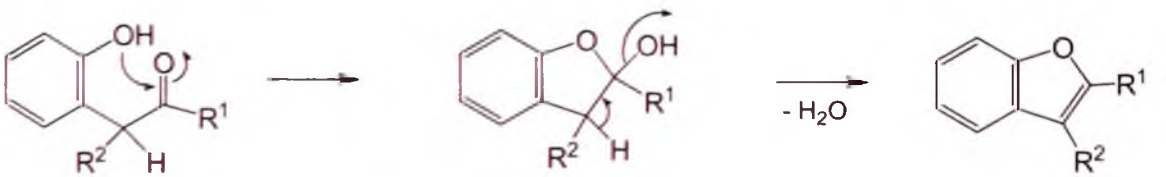
a) *Tổng hợp benzofuran từ coumarin*

Cho coumarin cộng brom rồi xử lí sản phẩm sinh ra bằng kiềm/rượu sẽ được axit benzofuran-2-cacboxylic:



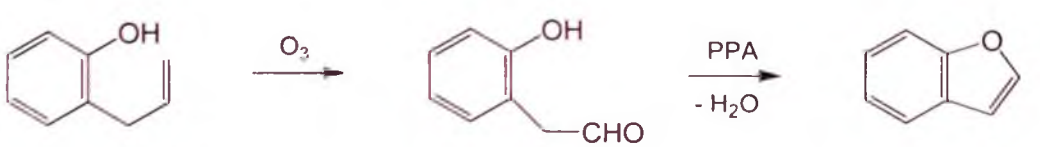
Đun nóng axit sinh ra với CaO sẽ thu được benzofuran.

b) *Tổng hợp benzofuran từ 2-(o-hiđroxiaryl)axetanđehit hoặc -xeton hoặc -axit*



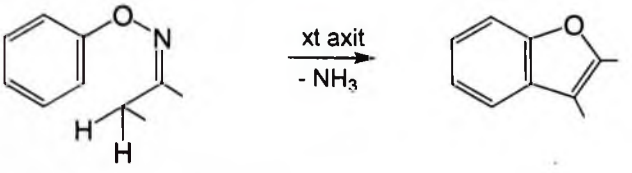
R^1 = H, ankyl, aryl, OH, *O*-ankyl.

Thí dụ:

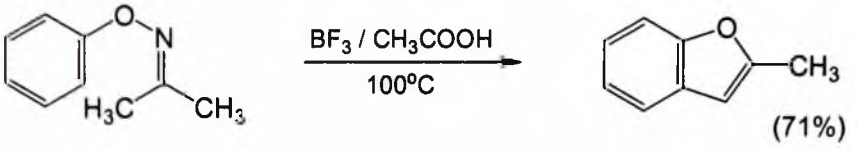


c) *Tổng hợp benzofuran từ O-arylxetoxim*

Bản chất của phương pháp này là sự chuyển vị electroxiclic *O*-arylxetoxim thành benzofuran:

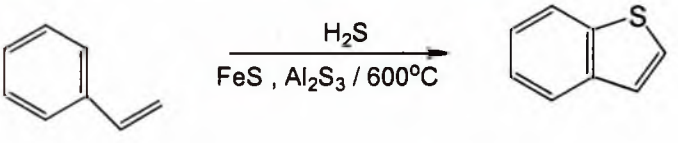


Thí dụ:



d) *Tổng hợp benzothiophen từ stiren*

Đây là một phương pháp công nghiệp, được thực hiện bằng cách cho stiren tác dụng với hiđrogen sunfua trên chất xúc tác sắt(II) sunfua và nhôm sunfua ở 600°C :



8.4 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP ISOINĐOLE, ISOBENZOFURAN VÀ BENZO[*c*]THIOPHEN

Isoinđole, isobenzofuran (hay benzo[*c*]furan) và benzo[*c*]thiophen đều kém bền rất nhiều so với các đồng phân inđole, benzo[*b*]furan và benzo[*b*]thiophen. Cả ba chất (không có nhóm thế) đều hoạt động hoá học rất mạnh và chỉ có thể phân lập và khảo sát ở nhiệt độ thấp. Trong số ba chất đó, benzo[*c*]thiophen là chất bền nhất, mà cũng chỉ có thể tồn tại vài ngày (trạng thái rắn) ở -30°C. Nguyên nhân của tính bền kém là ở chỗ tính thơm kém, đặc biệt là isobenzofuran.

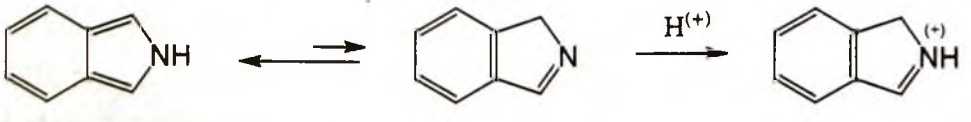
8.4.1 Isoinđole

8.4.1.1 Phản ứng của isoinđole

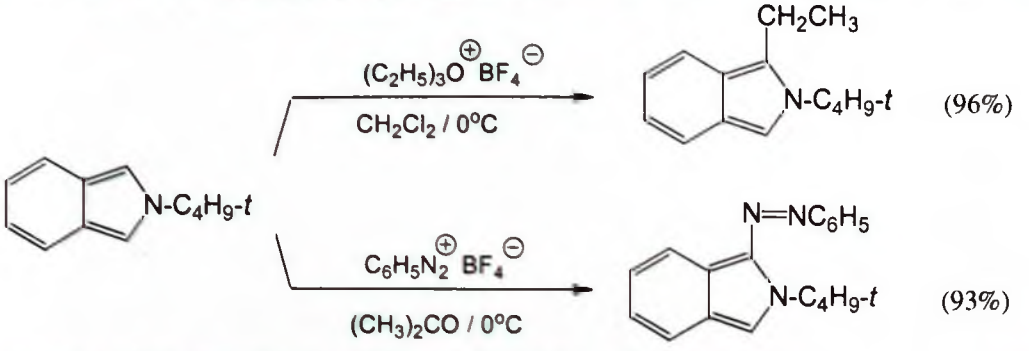
Isoinđole kém bền đến mức không thể lưu giữ được vì nó polime hoá rất dễ dàng. Trong dung dịch, nó cũng không bền vì dễ chuyển hoá thành dạng 1*H*-isoinđole:

2*H*-Isoindole 1*H*-Isoindole

Khi có axit, chính dạng 1*H*-isoinđole bị proton hoá :

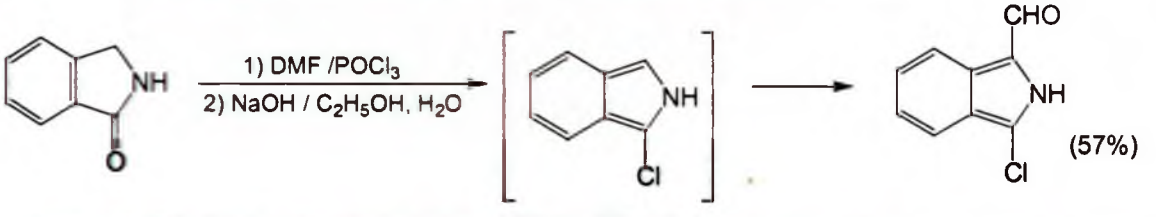


2-*tert*-Butylisoinđole bền hơn nhiều so với isoinđole chưa thế và ngay cả nhiều dẫn xuất khác ở vị trí 2. Nó tham gia phản ứng ankyl hoá và cả phản ứng ghép với ion điazoni:

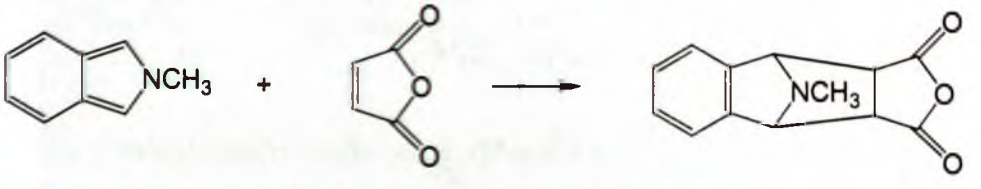


2-Metyl-1-phenylisoinđole tham gia phản ứng *Mannich* khi có tác dụng của formanđehit/morpholin:

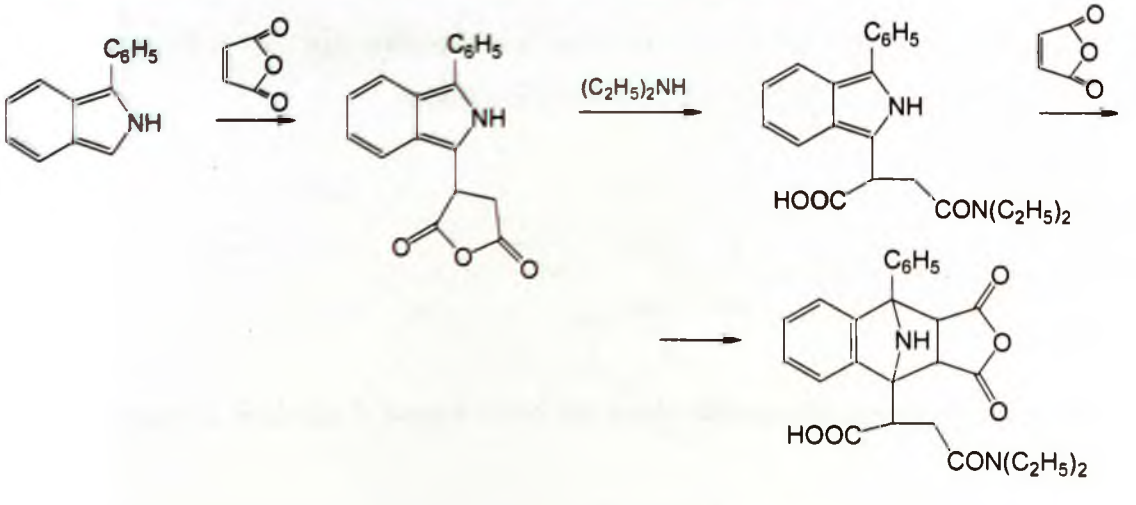
Thú vị là phtalimiđin hay 2,3-đihiđro-1*H*-isoinđole-1-on trong điều kiện của phản ứng *Vilsmeier* tạo thành 3-cloroisoinđole-1-cacbanđehit theo sơ đồ sau:



Một số dẫn xuất của isoinđole tham gia phản ứng cộng-đóng vòng với đienophin anhiđrit maleic, nhờ hệ thống hai nối đôi ở phía vòng pirole:

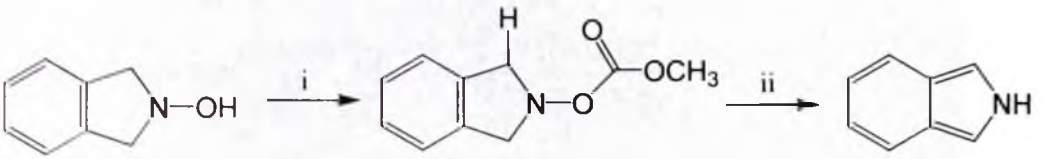


Trường hợp phức tạp hơn là phản ứng của 1-phenylisoinđole:



8.4.1.2 Tổng hợp isoindole

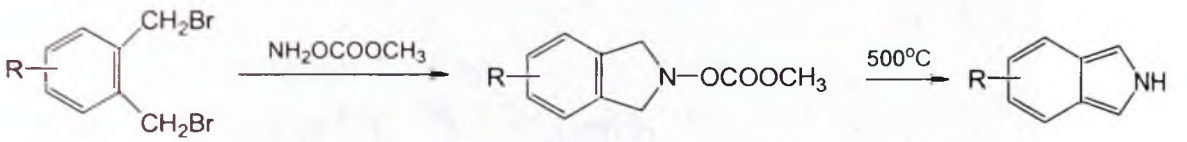
a) *Đi từ 2-hiđroxiisoindolin (hay là 2-hiđroxi-1,3-đihiđroisoindole)*



i : metyl *p*-nitrophenylcacbonat

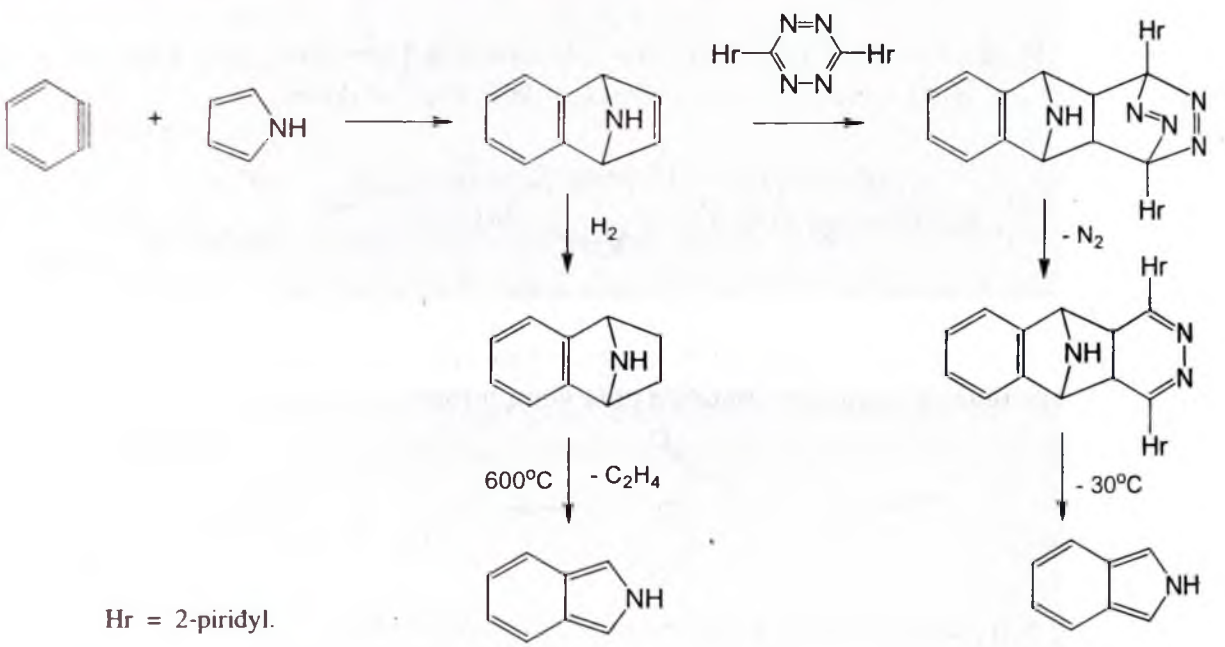
ii : 500°C; thu sản phẩm vào bình ở -196°C.

Theo nguyên tắc của phương pháp trên, có thể tổng hợp dẫn xuất ở vòng benzen của isoindole xuất phát từ dẫn xuất của 1,2-bis(bromometyl)benzen theo sơ đồ sau:



(thu giữ ở -200 °C)

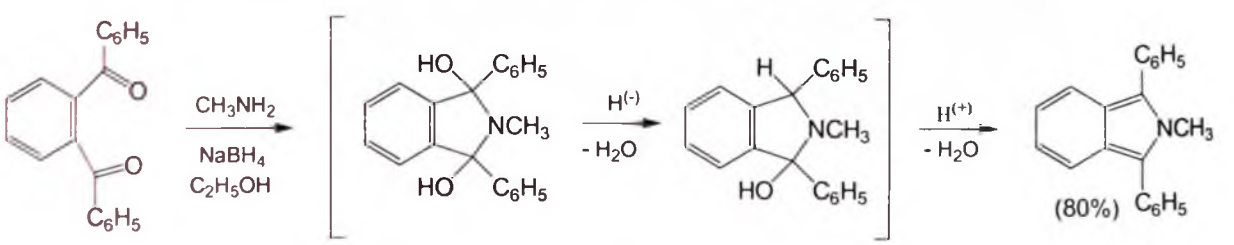
b) *Đi từ sản phẩm cộng-đóng vòng giữa pirole và benzyn*



Hr = 2-piridyl.

Nếu xuất phát từ dẫn xuất *N*-thế của pirole ta sẽ thu được dẫn xuất *N*-thế của isoindole.

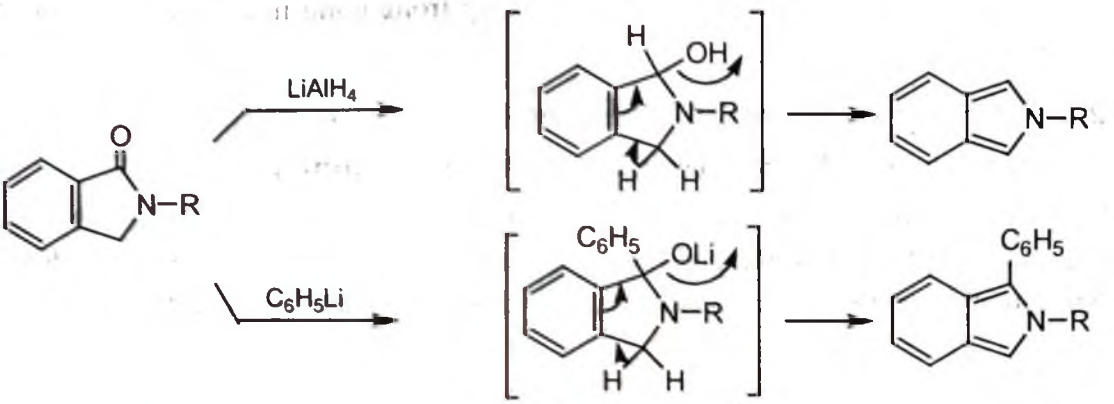
c) *Đi từ 1,2-điaroylbenzen tổng hợp 1,3-điarylisoindole*



Nếu cho 1,2-đibenzoylbenzen tác dụng với amoni format sẽ thu được 1,3-diphenylisoindole.

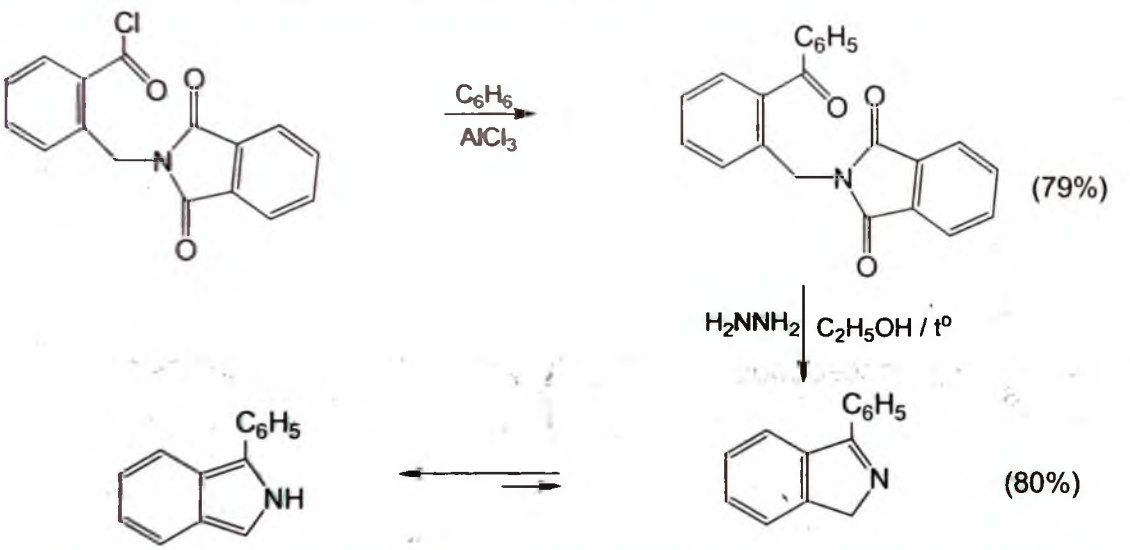
d) *Đi từ phtalimiđin tổng hợp N-ankylisoinđole*

Tuỳ theo tác nhân phản ứng, từ phtalimiđin có thể tổng hợp được *N*-ankylisoinđole hoặc *N*-ankyl-1-phenylisoinđole:



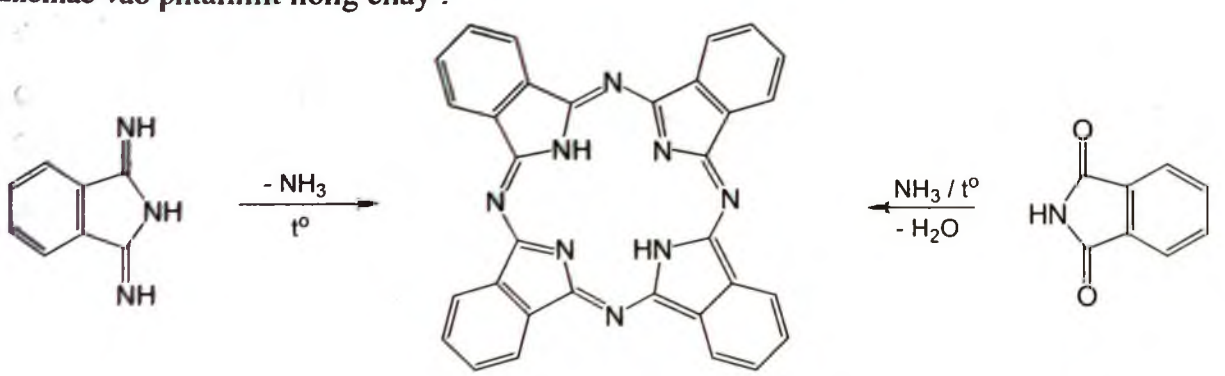
Nếu dùng tác nhân là hợp chất cơ magie (C_2H_5MgBr/anisole/70^{0}C) ta sẽ được 2-ankyl-1-etylisoinđole.

e) *Đi từ 2-(phtalimiđometyl)benzoyl clorua tổng hợp 1-phenylisoinđole*



Tổng hợp phtaloxianin - dẫn xuất đặc biệt quan trọng của isoinđole

Phtaloxianin là một hệ vòng khá lớn, coi như dẫn xuất của 4 vòng isoinđole. Phtaloxianin được tổng hợp bằng cách đun nóng 1,3-điminoisoinđolin hoặc sục khí amoniac vào phtalimit nóng chảy :

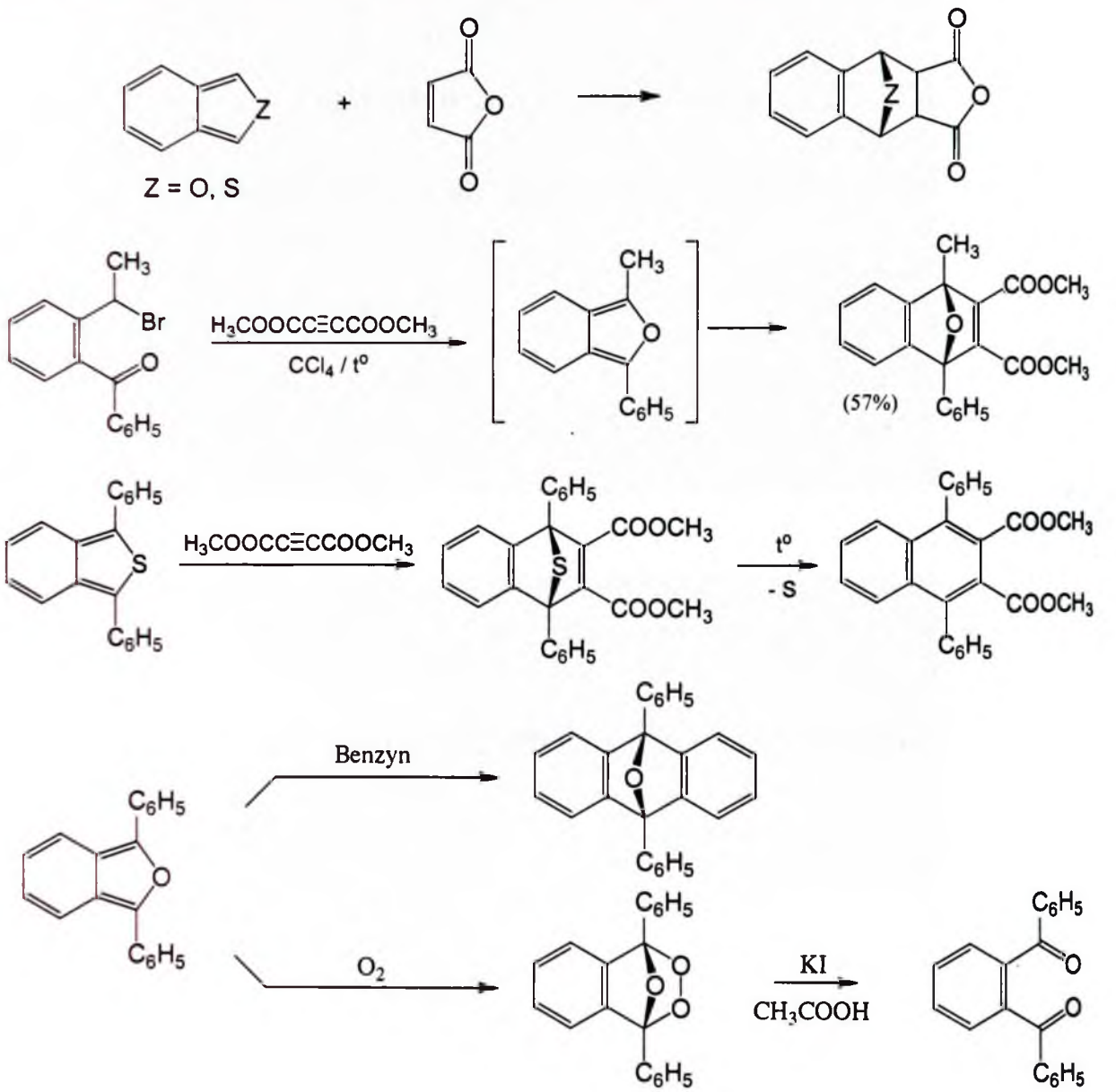


Phtaloxianin có cấu trúc phẳng. Nhờ sự có mặt của 4 nguyên tử nitrogen ở vòng trong, nó có thể tạo phức màu với các ion kim loại khác nhau như sắt, coban, mangan, thuỷ ngân... và đặc biệt là đồng. Các phức này có màu khác nhau và rất bền đối với nhiệt, ánh sáng, axit, bazơ... Vì vậy, phtaloxianin được dùng trong công nghiệp nhuộm, sơn, mực in và chất dẻo.

8.4.2 Isobenzofuran và benzo[c]thiophen

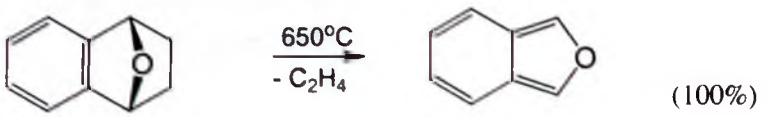
8.4.2.1 Phản ứng của isobenzofuran và benzo[c]thiophen

Ngoài tính không bền, isobenzofuran và benzo[*c*]thiophen có tính chất của những đien liên hợp: dễ tham gia các phản ứng perixiclic với các đienophin như anhiđrit maleic, benzyn, đimetyl axetilenđicacboxylat... và cả với oxigen. Sau đây là một số thí dụ:



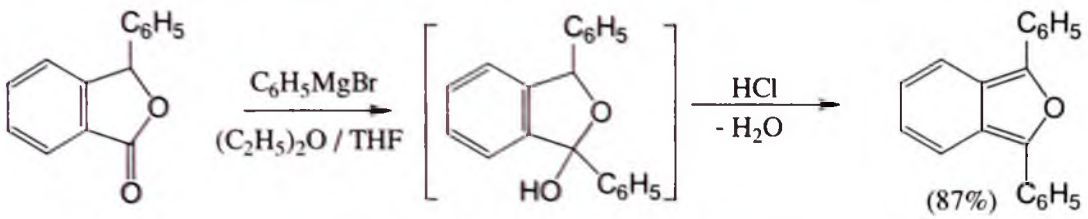
8.4.2.2 Tổng hợp isobenzofuran và benzo[c]thiophen

a) *Isobenzofuran* (rất không bền) sinh ra với hiệu suất toàn lượng khi nhiệt phân 1,4-epoxi-1,2,3,4-tetrahiđronaphtalen:

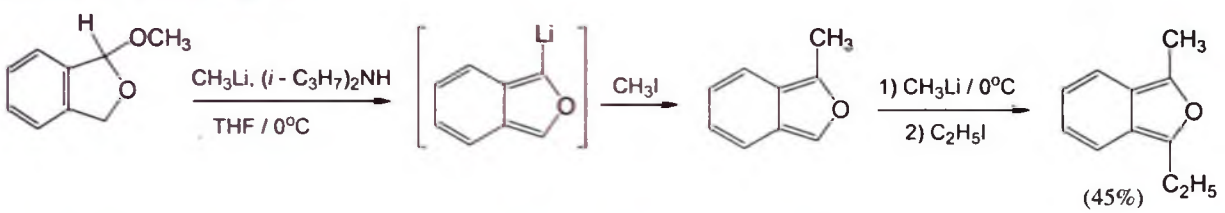


(Thu giữ ở nhiệt độ thấp)

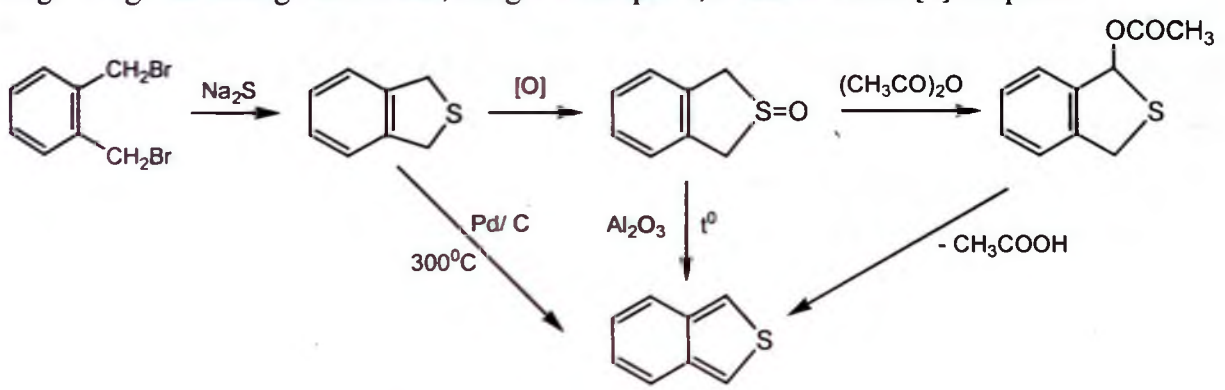
1,3-Điphenylisobenzofuran (bền hơn) được tổng hợp bằng cách cho phenylmagie bromua tác dụng với 3-phenylphtalit rồi đehiđrat hoá trong môi trường axit :



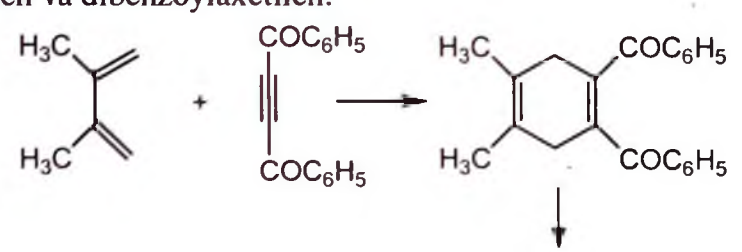
1-Etyl-3-metylisobenzofuran được tổng hợp từ 1-metoxi-1,3-đihiđroisobenzofuran theo chuỗi phản ứng sau:

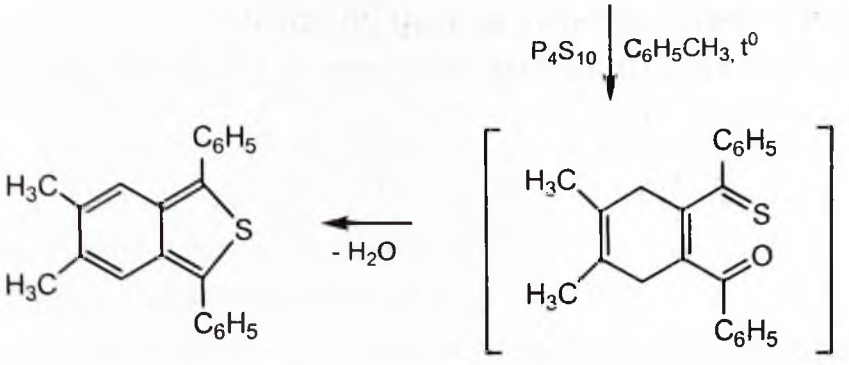


b) ***Benzo[c]thiophen*** (có thể phân lập được) được tổng hợp từ 1,2-bis(bromometyl)benzen bằng những con đường khác nhau, song đều đi qua 1,3-đihiđrobenzo[*c*]thiophen:



5,6-Đimetyl-1,3-diphenylbenzo[c]thiophen được tổng hợp với hiệu suất cao từ 2,3-đimetylbuta-1,3-đien và đibenzoylaxetilen:

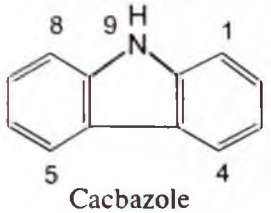




1,3-Diphenylbenzo[c]thiophen được điều chế bằng cách cho P_4S_{10} tác dụng với 1,2-dibenzoylbenzen hoặc với 1,3-diphenylisobenzofuran.

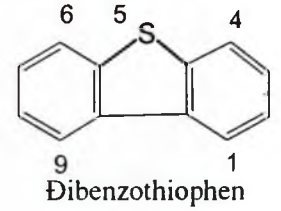
8.5 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP CACBAZOLE, ĐIBENZOFURAN VÀ ĐIBENZOTHIOPHEN

Đây là ba dị vòng thơm dung hợp, những chất tương đồng của nhau:



Cacbazole

Đibenzofuran



Đibenzothiophen

Khác với đibenzofuran và đibenzothiophen, cacbazole là tên thông thường với cách đánh số không theo quy tắc của IUPAC.

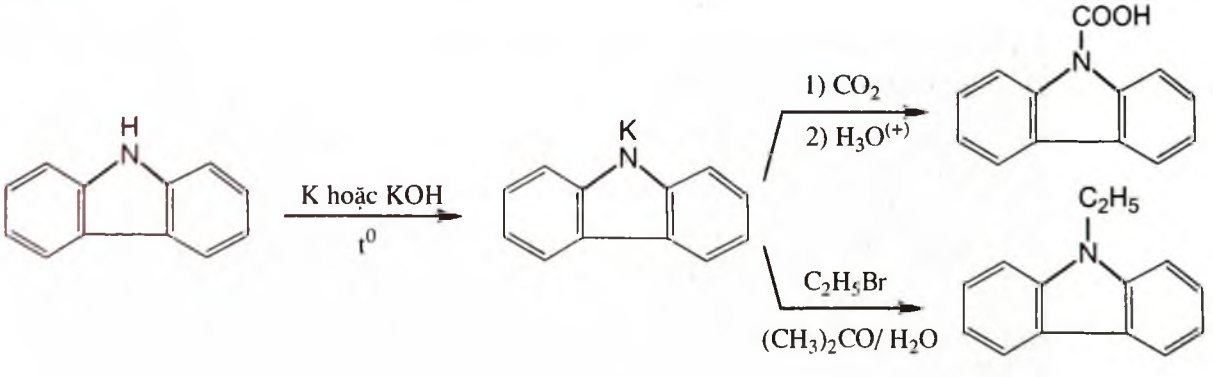
Sự có mặt nguyên tử hiđrogen linh động trong nhóm NH làm cho cacbazole nóng chảy ở nhiệt độ cao hơn hẳn hai chất còn lại, không những thế còn tác dụng được với kim loại kiềm và bazơ kiềm. Tính chất chung của ba hệ dị vòng là phản ứng thế electrophin.

8.5.1 Cacbazole

8.5.1.1 Phản ứng của cacbazole

a) *Phản ứng tạo dẫn xuất kim loại*

Cacbazole tác dụng với kali, kali hiđroxit, hợp chất cơ magie, hợp chất cơ lithi... sinh ra dẫn xuất *N*-kim loại. Các dẫn xuất này có thể tham gia phản ứng ankyl hoá, axyl hoá,... Thí dụ:



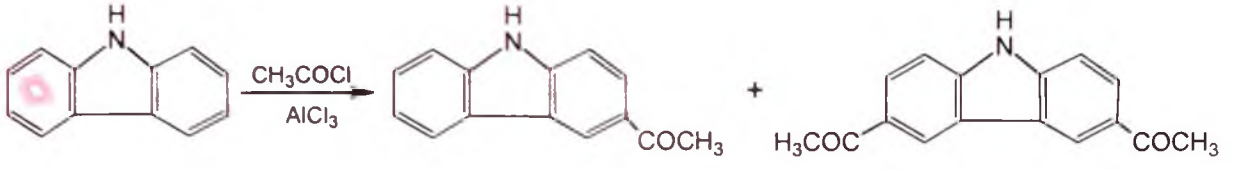
Sản phẩm sinh ra khi cho cacbazole tác dụng với hợp chất cơ magie cũng tham gia phản ứng với cacbon đioxit, etyl cloroformat, axyl clorua... tạo thành các dẫn xuất *N*-thế.

Có liên quan với hoạt động hoá học của nhóm NH, natri hiđroxit có thể xúc tác cho phản ứng cộng cacbazole vào axetilen sinh ra *N*-vinylcacbazole, một monome để sản xuất polime và copolime dùng trong công nghiệp điện và điện tử.

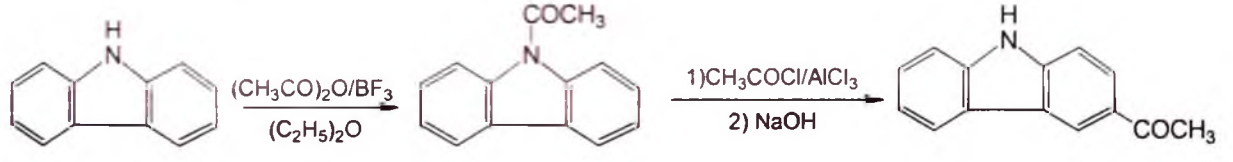
b) *Phản ứng thế electrophin*

Phản ứng thế electrophin của cacbazole xảy ra chủ yếu ở vị trí 3 sau đó đến vị trí 6. Chẳng hạn, nitro hoá bằng hỗn hợp nitric-sunfuric cho 3,6-đinitrocacbazole. Clo hoá bằng sunfuryl clorua cho 3-clorocacbazole và 3,6-điclorocacbazole; 3-bromocacbazole sinh ra khi cho cacbazole tác dụng với NBS.

Axetyl hoá cacbazole bằng axetyl clorua, dùng $AlCl_3$ làm xúc tác, sẽ được hỗn hợp gồm 3-axetylcacbazole và 3,6-điaxetylcacbazole :

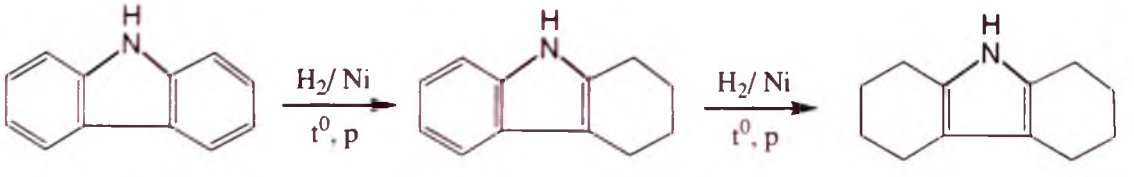


Tuy vậy, nếu cho cacbazole tác dụng với anhiđrit axetic có mặt bor trifluorua trong đietyl ete thu được *N*-axetylcacbazole ; dẫn xuất này tác dụng với axetyl clorua có mặt $AlCl_3$ rồi xử lí bằng NaOH sẽ được 3-axetylcacbazole:



c) *Phản ứng khử*

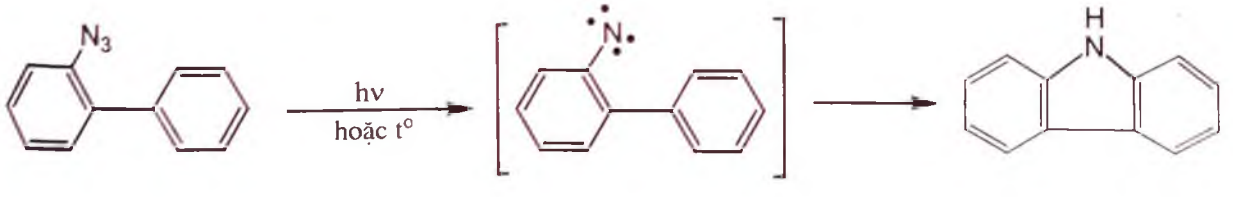
Hiđrogen hoá cacbazole nhờ Ni Raney (200°C, áp suất cao) sinh ra 1,2,3,4-tetrahiđrocacbazole và 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidrocacbazole :



8.5.1.2 Tổng hợp cacbazole

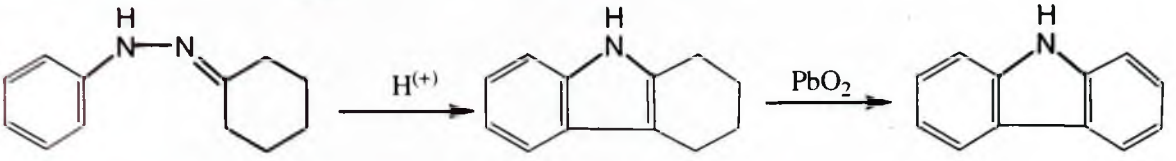
a) *Đi từ 2-aziđobiphenyl*

Phản ứng xảy ra nhờ đun nóng hoặc chiếu sáng, sản phẩm trung gian là một nitren:



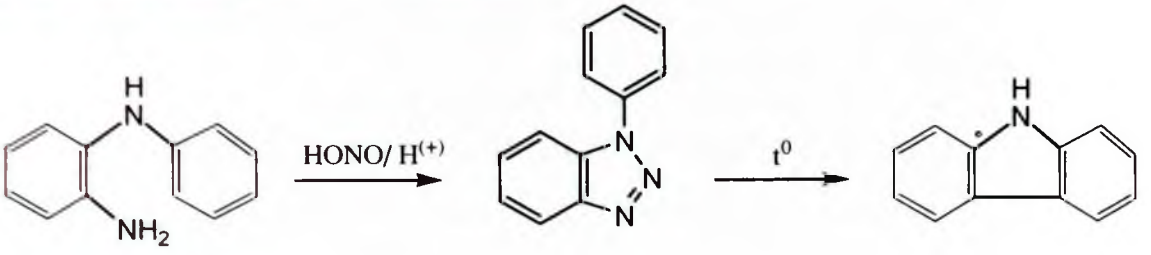
b) *Đi từ xiclohexanon phenylhiđrazon. Tổng hợp Borsche*

Đây là dạng cải biên của tổng hợp inđole theo *Fischer* và được gọi là tổng hợp *Borsche*. Sản phẩm trung gian là một tetrahiđrocacbazole:



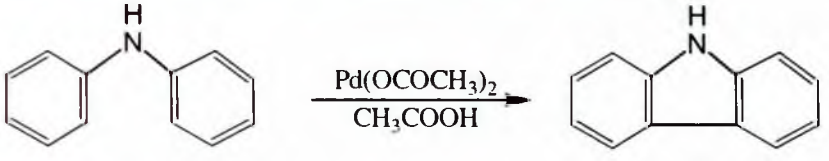
c) *Đi từ 2-aminođiphenylamin. Tổng hợp Graebe-Ullmann*

Nếu dùng 2-aminođiphenylamin, cần điazo hoá để tạo ra benzotriazole là chất trung gian, sau đó đun nóng để tạo ra cacbazole:



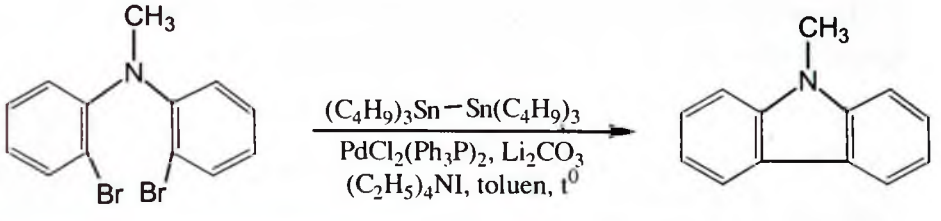
d) *Đi từ điphenylamin*

Phản ứng được thực hiện nhờ paladi axetat trong axit axetic:



e) *Đi từ bis(2-bromophenyl)amin*

Phản ứng tạo cacbazole sẽ xảy ra khi có mặt hexabutylđistanan và chất xúc tác paladi clorua:

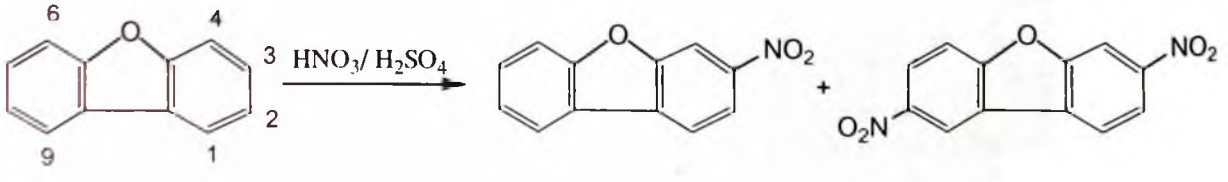


8.5.2 Đibenzofuran và đibenzothiophen

8.5.2.1 Phản ứng của đibenzofuran và đibenzothiophen

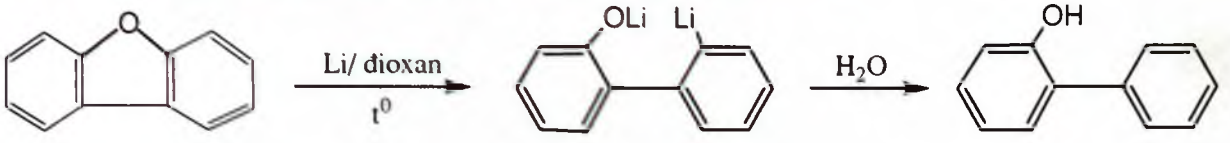
a) *Đibenzofuran*

Đáng chú ý hơn cả là phản ứng thế electrophin. Hướng của phản ứng này phụ thuộc chủ yếu vào tác nhân phản ứng. Nitro hoá đibenzofuran cho các dẫn xuất 3-nitro và 3,8-đinitro:



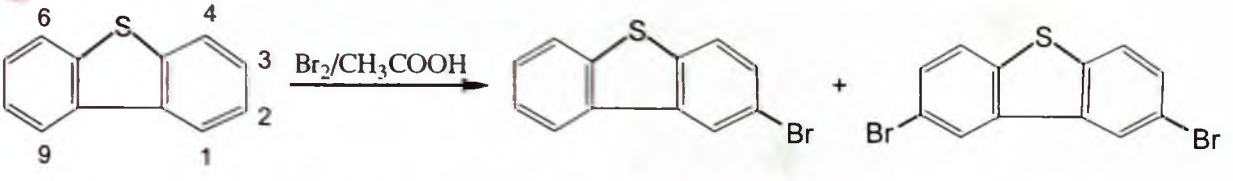
Trong khi đó các phản ứng halogen hoá (halogen/CS_2), sunfo hoá ($ClSO_3H$), formyl hoá (HCN/HCl/$AlCl_3$), clorometyl hóa (HCH=O/HCl)... lại xảy ra ở vị trí 2. Thí dụ :

Lithio hoá đibenzofuran trong điều kiện êm dịu xảy ra ở vị trí 4, song trong điều kiện khắc nghiệt (lithi, đioxan, đun sôi) lại xảy ra phản ứng mở vòng :

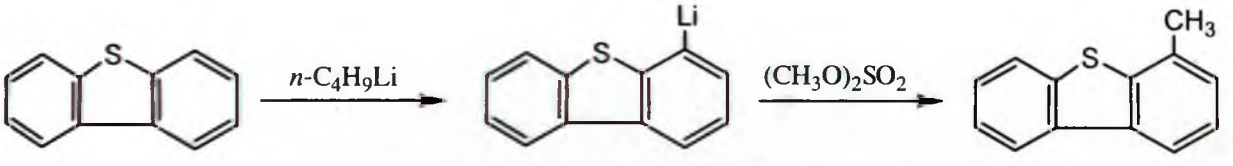


b) *Đibenzothiophen*

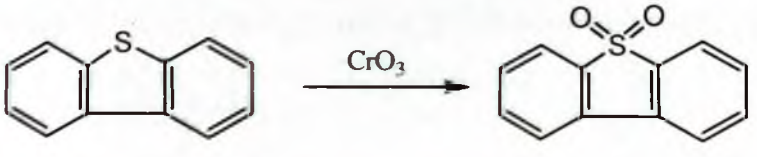
Phần lớn các phản ứng thế electrophin của đibenzothiophen xảy ra ở vị trí 2, tức là vị trí *para* đối với nguyên tử lưu huỳnh. Thí dụ:



Phản ứng lithio hoá bằng butyllithi xảy ra ở vị trí 4, tức là vị trí *ortho* đối với nguyên tử lưu huỳnh. 4-Lithiođibenzothiophen dễ dàng tham gia các chuyển hoá tiếp theo, chẳng hạn ankyl hoá :



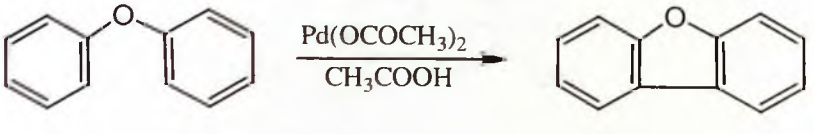
Tương tự như benzo[*b*]thiophen, đibenzothiophen có thể bị oxi hoá ở nguyên tử lưu huỳnh tạo nên liên kết S=O. Thí dụ:



8.5.2.2 Tổng hợp đibenzofuran và đibenzothiophen

a) *Đibenzofuran*

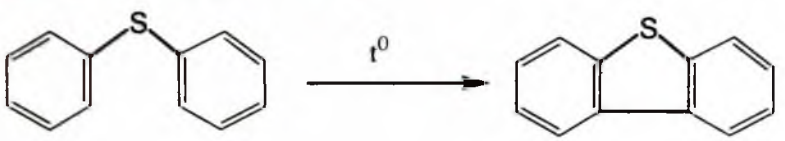
Có một số phương pháp tổng hợp đibenzofuran từ các nguồn khác nhau như từ phenol (PbO/150°C), biphenyl-2,2'-điol (đun nóng), điphenyl ete (chiếu sáng hoặc $Pd(OCOCH_3)_2$)... Thí dụ:



2,3,7,8-Tetraclorođibenzofuran là một hợp chất cực độc, được điều chế từ 3,3',4,4'-tetraclorobiphenyl theo sơ đồ phản ứng sau:

b) *Đibenzothiophen*

Đibenzothiophen cũng được tổng hợp bằng một số phương pháp khác nhau, như từ biphenyl (lưu huỳnh/ $AlCl_3$), điphenyl sunfua (nhiệt phân), biphenyl-2-ol hoặc biphenyl-2,2'-điol (đun với P_2S_5)... Thí dụ:

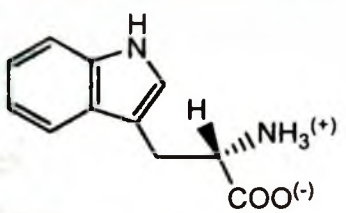


8.6 CÁC HỢP CHẤT CHỨA VÒNG INĐOLE, BENZOFURAN VÀ BENZOTHIOPHEN CÓ TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

8.6.1 Các hợp chất chứa vòng inđole

8.6.1.1 Tryptophan và các sản phẩm chuyển hoá sinh học

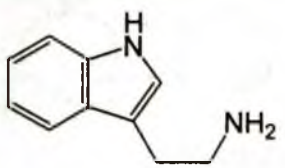
Tryptophan (kí hiệu Trp hoặc W) là một amino axit cơ bản không thể thay thế, có mặt trong thành phần cấu tạo của hầu hết các protein:



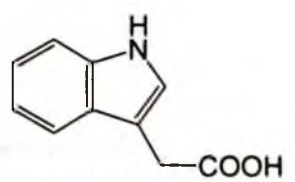
L-(-)Tryptophan
t_{nc} (phân huỷ) = 280 – 285°C
$[\alpha]_D^{20} = -31,5^0C$ (nước)

Có thể tổng hợp hoá học tryptophan xuất phát từ inđole-3-cacbanđehit hoặc từ chính inđole.

Trong thực vật, tryptophan là cơ sở để tổng hợp tryptamin và auxin (hay axit inđole-3-axetic):



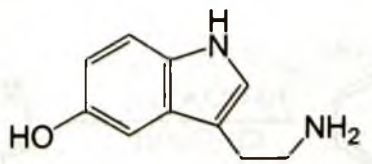
Tryptamin



Axit inđole-3-axetic

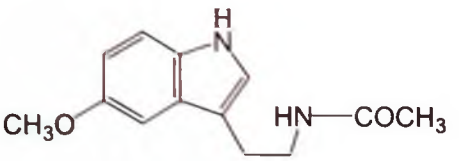
Auxin là chất hormon kích thích sự tăng trưởng thực vật .

Trong động vật, một phần tryptophan được chuyển hoá thành serotonin hay 5-hiđroxitryptamin:



Serotonin giữ vai trò quan trọng trong cơ quan tiêu hoá và trong hệ thần kinh trung ương. Có thể tổng hợp hoá học serotonin bằng nhiều phương pháp, chẳng hạn đi từ 5-benzyloxiindole.

Serotonin là chất đầu trong quá trình sinh tổng hợp hormon melatonin hay *N*-axetyl-5-metoxitriptamin:



Melatonin

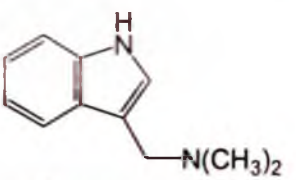
Melatonin được dùng để điều trị nhiều bệnh như Parkinson, mất ngủ ... không những thế còn có tác dụng làm chậm quá trình già nua và kéo dài tuổi thọ của bệnh nhân ung thư.

3.6.1.2 Ankaloit chứa vòng indole

Indole có trong thực vật (hoa nhài, cây chanh...) và tuy có nhóm NH nhưng không được coi như là ankaloit. Tuy nhiên có nhiều ankaloit chứa nhân indole.

a) *Gramin và các dẫn xuất của tryptamin*

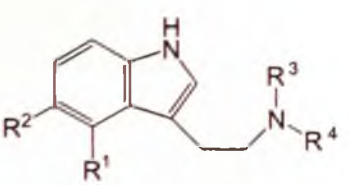
Gramin hay 3-(đimetylaminometyl)indole có trong một số hạt đang nảy mầm, nó là sản phẩm trung gian sinh ra trong quá trình sinh tổng hợp axit indolaxetic, tryptamin và triptophan.



Gramin

Tryptamin có trong nhiều loài cây (cà chua, mận, cà tím..) và nấm. Nó là chất trung gian của quá trình sinh tổng hợp nhiều hợp chất phức tạp hơn.

N,N-Đimetyltryptamin là một thành phần của cây rau *Piptadenia peregrine* Benth, nó có tính chất gây ảo giác. Một số dẫn xuất khác của tryptamin, là những ankaloit rất độc có trong một số loài nấm, cũng có tính chất này; đó là psiloxin và psiloxibin (xem công thức cấu tạo ở dưới). Ngoài ra, cần phải kể đến hai dẫn xuất hiđroxi là serotonin (hormon truyền dẫn thần kinh) và bufotenin hay 5-hiđroxi-*N,N*-đimetyltryptamin (có trong một số loài nấm và da cóc).



Tryptamin $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$

N,N-Đimetyltryptamin $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 = CH_3$

Serotonin $R^1 = R^3 = R^4 = H$; $R^2 = OH$

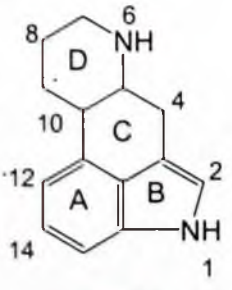
Bufotenin $R^1 = H$; $R^2 = OH$; $R^3 = R^4 = CH_3$

Psiloxin $R^1 = OH$; $R^2 = H$; $R^3 = R^4 = CH_3$

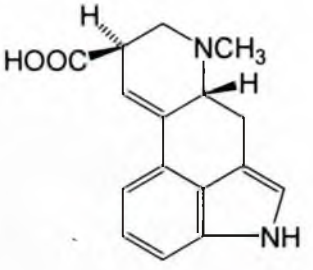
Psiloxibin $R^1 = OPO_3H_2$; $R^2 = H$; $R^3 = R^4 = CH_3$

b) *Axit lysergic và các ankaloit có bộ khung ergolin*

Nhóm ankaloit có trong cựa lúa sinh ra bởi nấm *Claviceps purpurea*. Hầu hết các ankaloit thuộc nhóm này đều có bộ khung cấu trúc cơ bản là ergolin, chất tiêu biểu là axit d-lysergic.



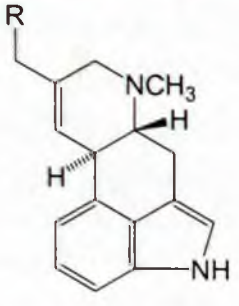
Ergolin



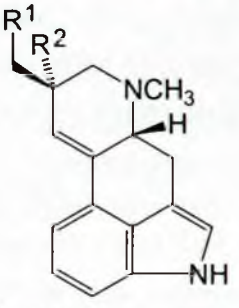
Axit d-lysergic

Ta phân biệt hai phân nhóm:

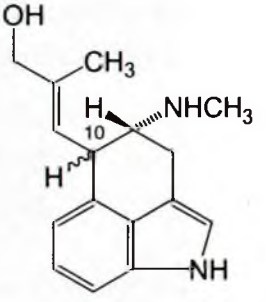
• *Phân nhóm clavin:* nối đôi có thể ở vị trí 8,9 hoặc 9,10; đôi khi không có vòng D.



Agroclavin R = H
Elimoclavin R = OH

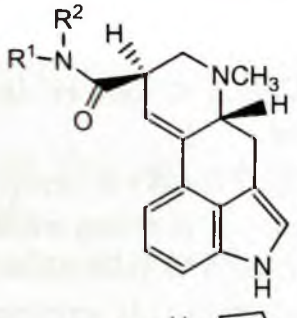


Lysergol R^1 = OH R^2 = H
Setoclavin R^1 = H R^2 = OH

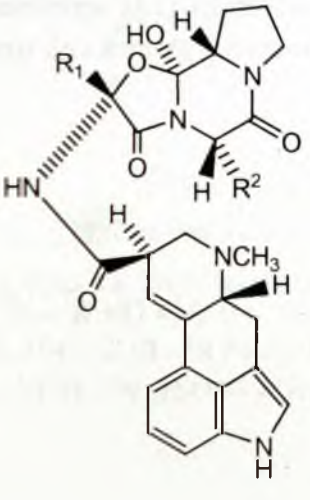


Chanoclavin-I 10α-H (*R*)
Chanoclavin-II 10β-H (*S*)

• *Phân nhóm amit của axit lysergic*, bao gồm các amit đơn giản và các amit phức tạp:



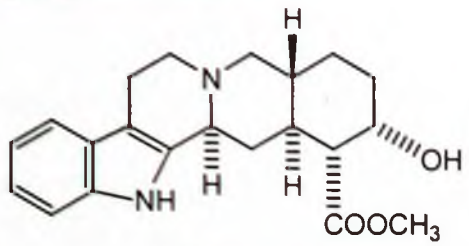
Ergin $R^1 = R^2 = H$
Ergonovin $R^1 = H$ $R^2 = CH(CH_3)CH_2OH$
Chất ma tuý tổng hợp LSD (dietyl amit của axit lysergic)
$R^1 = R^2 = C_2H_5$.



Ergotamin	$R^1 = CH_3$	$R^2 = CH_2C_6H_5$
Ergocristin	$R^1 = CH(CH_3)_2$	$R^2 = CH_2C_6H_5$
Ergocriptin	$R^1 = CH(CH_3)_2$	$R^2 = CH_2CH(CH_3)_2$
Ergoconin	$R^1 = CH(CH_3)_2$	$R^2 = CH(CH_3)_2$
Ergosin	$R^1 = CH_3$	$R^2 = CH_2CH(CH_3)_2$

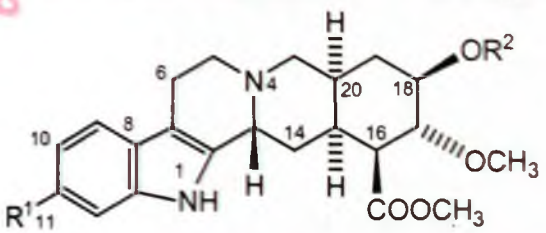
c) *Ankaloit dẫn xuất của yohimbin*

Vỏ cây *Corynanthe yohimbeun* (cây đại, mọc ở châu Phi) chứa nhiều ankaloit, trong số đó có yohimbin được phân lập năm 1900. Một số loài cây khác (như *Rauwolfia, Catharanthus, Strychnos*...) cũng chứa yohimbin và các ankaloit dẫn xuất. Yohimbin chứa bộ khung gồm 5 vòng và 5 nguyên tử cacbon bất đối:



Yohimbin

Cây *Rauwolfia* được biết từ lâu (trong một thời gian dài, Ấn Độ là nước duy nhất xuất khẩu cây này) vì vỏ của nó có tác dụng chống huyết áp cao. Trong vỏ cây này chứa nhiều ankaloit, quan trọng hơn cả là reserpin, resxinamin và đeserpiđin:

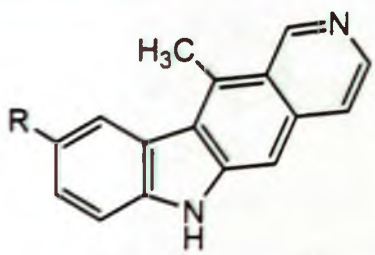


Reserpin	$R^1 = OCH_3$
	R^2= 3,4,5-trimetoxibenzoyl
Resxinamin	$R^1 = OCH_3$
	R^2= 3,4,5-trimetoxixinamoyl
Đeserpiđin	R^1 = H
	R^2 = 3,4,5-trimetoxibenzoyl

Reserpin cũng chứa bộ khung 5 vòng như yohimbin, nhưng có tới 6 nguyên tử cacbon bất đối. Đó là este của axit 3,4,5-trimetoxibenzoic với C^{18}–OH của metyl 18β-hiđroxi-11,17α-đimetoxi-3β,20β-yohimban-16β-cacboxylat. Reserpin đã được *R.B Woodward* tổng hợp toàn phần từ năm 1960, và được dùng để trị chữa bệnh về huyết áp và tâm thần.

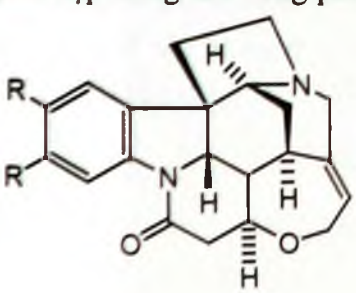
d) *Một số ankaloit khác*

• Eliptixin và 9-metoxieliptixin (nguồn: *Ochrosia, Aspidosperma subincanum* và *Bleekeria vitiensis*) có tác dụng chữa bệnh *Hodgkin:*



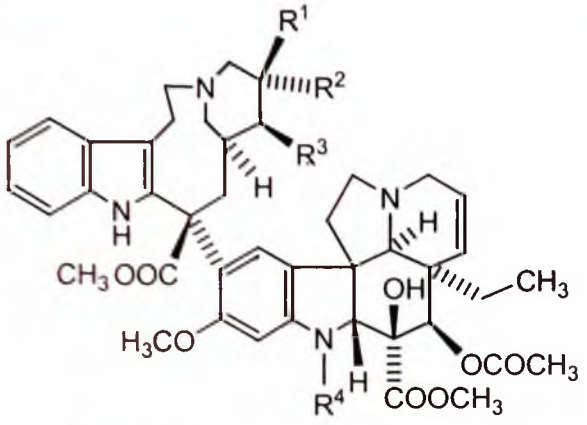
Elipticin	R = H
9-Metoxielipticin	$R = OCH_3$

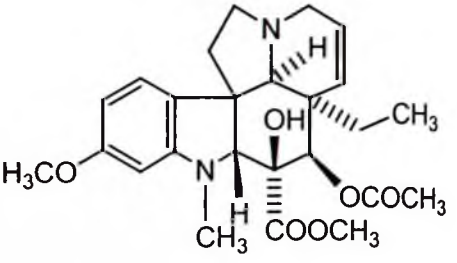
• Stricnin và bruxin (nguồn: *Strychnos nux vomica L., Strychnos toxifera F*...) dùng để phân lập riêng hai đồng phân đối quang (bruxin) và làm thuốc chữa bệnh (stricnin) :



Stricnin	R = H
Bruxin	$R = OCH_3$

• Vinđolin (nguồn: *Aspidosperma)*, vinblastin, vincristin, leurosin và leurosiđin (nguồn: *Catharantus roseus*) hầu hết được dùng để trị bệnh, trong đó có bệnh *Hodgkin*:



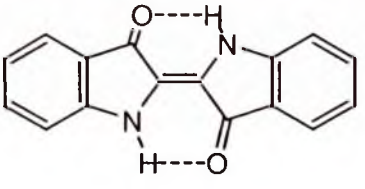


Vinđolin

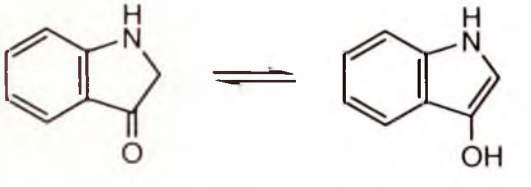
Vinblastin	$R^1 = H$	$R^2 = C_2H_5$	$R^3 = H$	$R^4 = CH_3$
Vincristin	$R^1 = OH$	$R^2 = C_2H_5$	$R^3 = H$	$R^4 = CHO$
Leurosin	R^1- R^3 = -O-	$R^2 = C_2H_5$		$R^4 = CH_3$
Leurosiđin	$R^1 = C_2H_5$	$R^2 = OH$	$R^3 = H$	$R^4 = CH_3$

8.6.1.3 Phẩm nhuộm inđigo

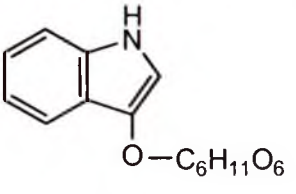
Inđigo là phẩm nhuộm thiên nhiên được biết từ lâu, nó có trong nhựa một số loài cây họ chàm như *Indigofera tinctoria, Poligonum tinctorium, Isatis tinctoria*... Cấu tạo của inđigo được xác định từ năm 1880, và sau đó 2 năm thì tổng hợp thành công.



Thực ra, inđigo là sản phẩm oxi hoá inđoxyl bằng oxigen không khí; inđoxyl lại do một β-glucozit của inđoxyl có tên là inđican sinh ra từ cây còn tươi nhờ inđoxylaza.



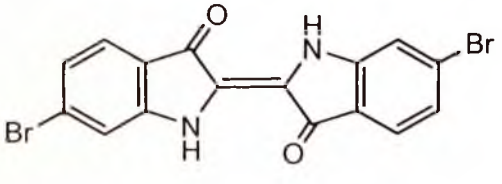
Inđoxyl



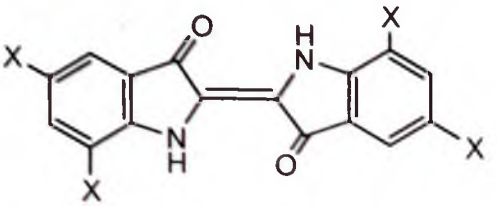
Inđican

Inđigo không tan trong nước, song dưới tác dụng của dung dịch natri hiđrosunfit nó bị khử thành inđigo trắng, tan trong nước rất tiện cho việc nhúng vải vào đung dịch, sau đó hong vải trong không khí inđigo trắng sẽ bị oxi hoá thành inđigo màu xanh chàm.

Có một phẩm nhuộm quý thời cổ gọi là *tía cổ đại* được lấy ra từ các loài ốc sên tía như *Murex brandaris*, thành phần chính của phẩm tía cổ đại là 6,6'-đibromoinđigo:



Trong công nghiệp người ta còn sử dụng một số dẫn xuất 5,5',7,7'-tetrahalogen của indigo vì chúng có màu xanh đậm:

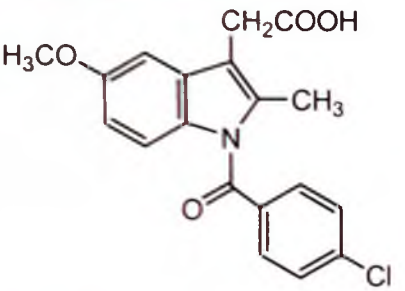


X = Cl Phẩm sáng indigo B
X = Br Phẩm sáng indigo 2B

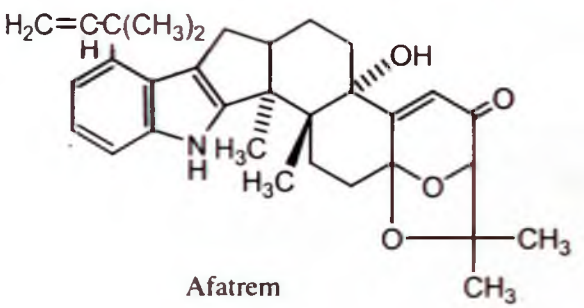
8.6.1.4 Dược phẩm thiên nhiên và tổng hợp

Ngoài các hợp chất thiên nhiên như stricnin, elipticin, vincristin, reserpin,... nhiều hợp chất tổng hợp chứa vòng indole được dùng làm dược phẩm. Sau đây là một số thí dụ :

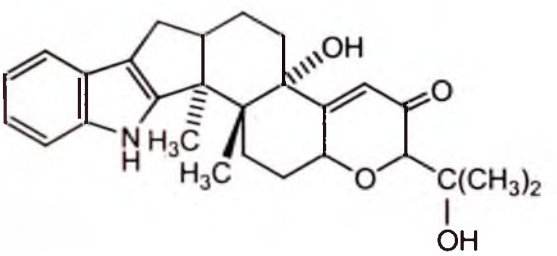
• Thuốc kháng viêm và điều trị bệnh thấp khớp: indometaxin



• Thuốc kháng sinh: aflatrem và paxilin

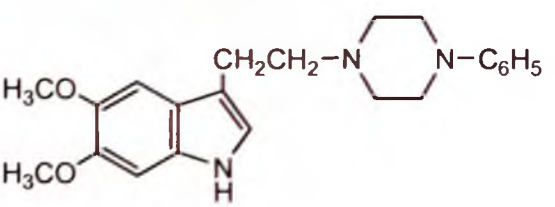


Afatrem

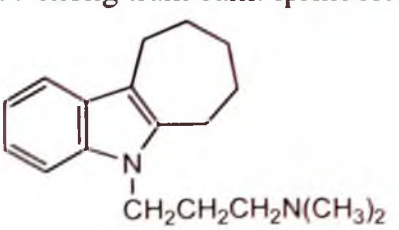


Paxilin

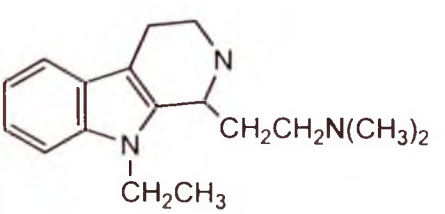
• Thuốc an thần : oxipertin



• Thuốc chống trầm cảm: iprindole, tandamin

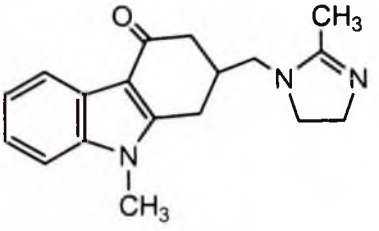


Iprindole

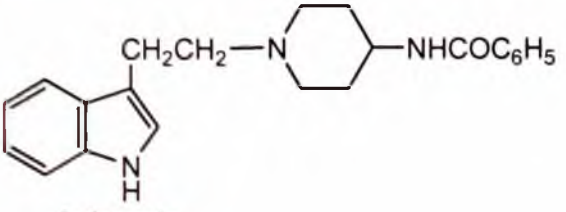


Tandamin

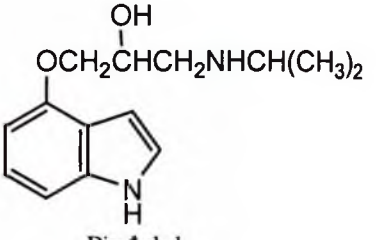
• Thuốc chống nôn mửa trong quá trình điều trị ung thư: ondansetron



• Thuốc trị bệnh huyết áp cao: inđoramin, pinđolol



Inđoramin



Pinđolol

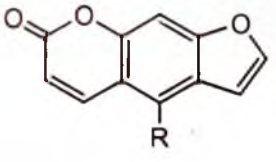
8.6.2 Các hợp chất chứa vòng benzofuran và benzothiophen

8.6.2.1 Hợp chất chứa vòng benzofuran

Nhiều dẫn xuất của benzofuran và của 2,3-đihiđrobenzofuran có trong thiên nhiên và có ứng dụng thực tiễn.

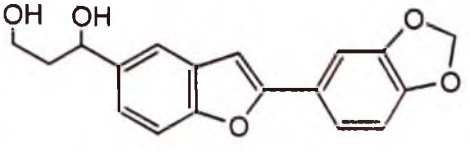
a) *Các dẫn xuất của benzofuran*

Các fucocoumarin như psoralen và metoxalen được chiết ra từ thực vật (nhất là từ hạt cây *Ammi majus L.*) và được dùng để chữa một số bệnh ngoài da.

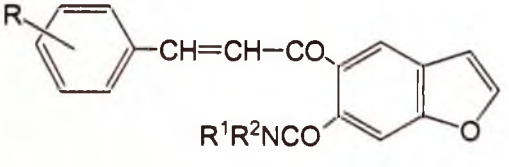


Psoralen R = H
Metoxalen R = OCH_3

Dịch chiết của *Machilus glaucesens* được dùng để chữa hen, tê thấp và dạ dày. Từ lá cây này, người ta phân lập được machicenđiol có công thức như sau:



Trong số các dẫn xuất của benzofuran có dược tính nổi bật, đáng chú ý là 2-(4-hiđroxibenzoyl)benzofuran (có tác dụng làm giảm histamin), 2-etyl-3-(4-hiđroxi-3,5-điiođobenzyl)benzofuran (làm giãn động mạch vành), 2-(4-nitrophenyl)benzofuran (kháng mạnh *Strophylococci, Pyocyaneae* và *E. Coli*), 3-(2-hiđroxi-3,5-điclorophenyl-)-5,7-điclorobenzofuran (kháng *Staphylococcus aureus*). Trong khi axit (benzofuranyl)acrylic biểu hiện hoạt tính hạ huyết áp thì các dẫn xuất của 5-xinamoylbenzofuran lại có tác dụng tăng huyết áp :

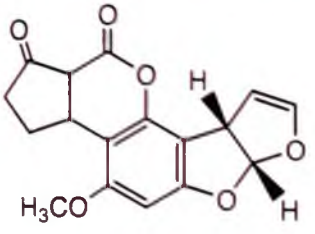


Ngoài dược tính, các dẫn xuất của benzofuran còn biểu hiện các hoạt tính khác. Chẳng hạn, các benzofuran-5-yl este là những chất điều hoà tăng trưởng thực vật, các benzofuranyl carbamat biểu hiện hoạt tính trừ sâu. Este và amit của axit 2-xiano-benzofuran-5-sunfonic được dùng rộng rãi trong công nghệ ảnh, còn các axit 2,3-đimetylbenzofuran-5- hoặc -6-cacboxylic được dùng trong công nghệ dệt.

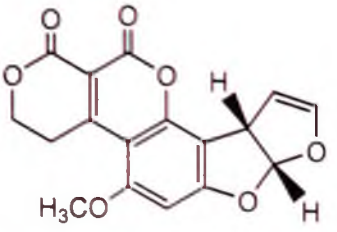
b) *Các dẫn xuất của 2,3-đihiđrobenzofuran*

Trong số các dẫn xuất của 2,3-đihiđrobenzofuran có trong thiên nhiên, đáng chú ý hơn cả là các aflatoxin. Đó là các chất cực độc, có tác dụng gây ung thư gan, sinh ra ở lạc mốc và các ngũ cốc bị hỏng do *Aspergillus flavus* và *Aspergillus parasiticus* tạo nên.

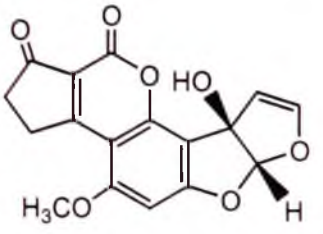
Người ta phân biệt các aflatoxin nhóm B (sinh ra bởi *A. flavus* và *parasiticus*), nhóm G (sinh ra bởi *A. parasiticus*) và nhóm M (sinh ra từ các aflatoxin nhóm B và có trong sữa của các động vật ăn phải ngũ cốc nhiễm mốc). Sau đây là công thức cấu trúc:



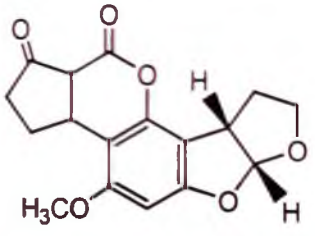
Aflatoxin B1



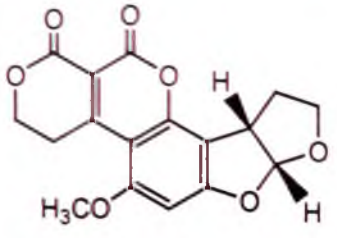
Aflatoxin G1



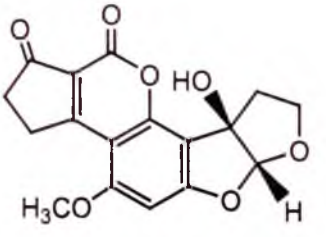
Aflatoxin M1



Aflatoxin B2

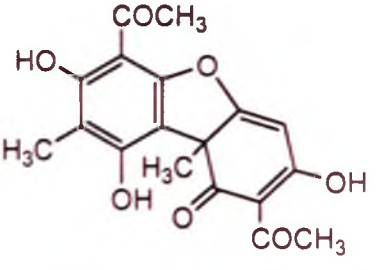


Aflatoxin G2



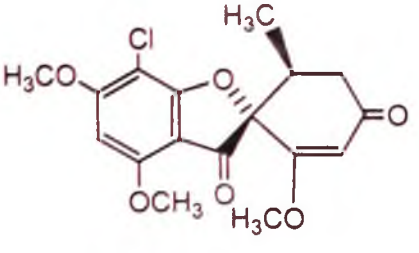
Aflatoxin M2

Một dẫn xuất khác của 2,3-đihiđrobenzofuran có hoạt tính kìm hãm sự phát triển của các vi khuẩn Gram(+) là axit usnic:



Axit usnic được chiết từ các cây *Cetraria* và *Cladonia*.

Cũng là một dẫn xuất của 2,3-đihiđrobenzofuran, nhưng griseofunvin lại là một chất kháng nấm đồng thời có hoạt tính kháng viêm:



Công nghiệp sản xuất griseofunvin bằng phương pháp lên men nhờ *Penicillium griseofulvum*.

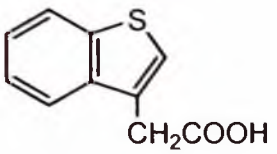
8.6.2.2 Hợp chất chứa vòng benzothiophen

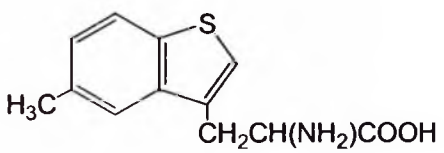
Benzothiophen được tìm thấy trong cafe, nhựa than đá và dầu mỏ Trung Đông. Nói chung, hiếm gặp các dẫn xuất của vòng này trong thiên nhiên. Tuy nhiên, các chất tương đồng chứa lưu huỳnh của các dẫn xuất indole vẫn giữ được tính chất (màu sắc, hoạt tính sinh học...) không những thế nhiều khi còn trội hơn.

a) *Các dẫn xuất của benzo[b]thiophen có hoạt tính sinh học*

Người ta nhận thấy hầu như các dẫn xuất của indole có hoạt tính gì thì các dẫn xuất tương tự của benzothiophen cũng có hoạt tính đấy, không những thế còn có thể mạnh hơn.

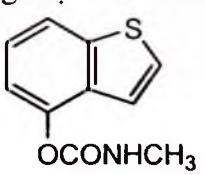
Chẳng hạn, axit benzothiophen-3-axetic có hoạt tính trừ cỏ tương tự axit indole-3-axetic; chất tương đồng lưu huỳnh của 5-metyltryptophan có hoạt tính đối với *Lactobacillus arabinosus* mạnh gấp 10 lần so với chính 5-metyltryptophan.





Tương tự như vậy, các chất tương đồng chứa lưu huỳnh của tryptamin và serotonin cũng có hoạt tính mạnh hơn chính tryptamin và serotonin.

Về các tính chất phòng trừ dịch hại, hợp chất 4-(*N*-metylcacbamoyl)benzo[*b*]thiophen là một chất trừ sâu mạnh với tên thương mại là mobam:

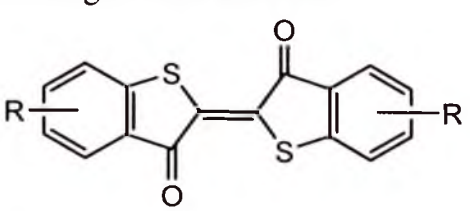


Khảo sát hoạt tính diệt ruồi nhà của các dẫn xuất clo của hợp chất trên, người ta thấy rằng hoạt tính tăng theo trình tự sau: 3- và 6- < 5- <4- và 7-.

b) *Các phẩm nhuộm thioindigo*

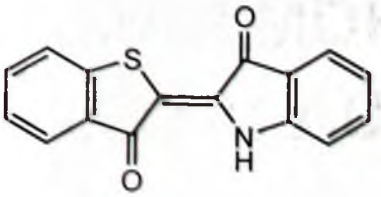
Sự phát minh ra phẩm thioindigo vào năm1902 đã mở đầu thời kì nghiên cứu và phát triển công nghệ phẩm nhuộm này kéo dài suốt nửa đầu thế kỉ XX.

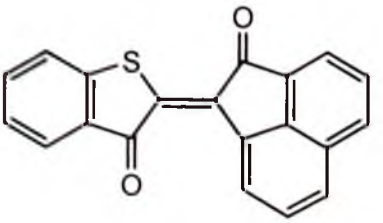
Các phẩm thioindigo đối xứng có trúc như sau:



R là các nhóm thế như Cl, Br, CH_3, NH_2, OCH_3, OC_2H_5, SC_2H_5... ở các vị trí 4, 5, 6 hoặc 7 của vòng benzo[*b*]thiophen.

Một loại phẩm benzo[*b*]thiophen khác, gọi là phẩm indigoit, có cấu tạo dường như sản phẩm ngưng tụ của phần benzothiophen với những hệ cromopho khác. Thí dụ :





Chú ý rằng phản ứng của isatin với thiophen có mặt axit sunfuric cho màu xanh, gọi là phản ứng indophenin với độ nhạy 0,025% thiophen trong benzen. Cấu trúc của sản phẩm màu chưa được xác định chắc chắn.

9 DỊ VÒNG THƠM NĂM CẠNH CHỨA NHIỀU DỊ TỬ

9.1 PHẢN ỨNG CỦA 1,3-AZOLE

9.1.1 Phản ứng của nguyên tử nitrogen-piriđin với tác nhân electrophin 463
9.1.1.1 Phản ứng với axit proton. Tính bazơ 463
9.1.1.2 Phản ứng ankyl hoá 464
9.1.1.3 Phản ứng axyl hoá 465
9.1.1.4 Sự tạo phức với kim loại 466
9.1.2 Phản ứng thế electrophin ở nguyên tử cacbon 466
9.1.2.1 Khả năng phản ứng và hướng thế electrophin 466
9.1.2.2 Phản ứng nitro hoá 467
9.1.2.3 Phản ứng halogen hoá 467
9.1.2.4 Phản ứng axyl hoá 468
9.1.2.5 Phản ứng với muối arenđiazoni 469
9.1.3 Phản ứng với tác nhân nucleophin 469
9.1.3.1 Imiđazole 469
9.1.3.2 Oxazole 470
9.1.3.3 Thiazole 471
9.1.4 Aryl hoá và ankyl hoá theo cơ chế gốc tự do 471
9.1.5 Phản ứng tạo thành và chuyển hoá dẫn xuất C-kim loại 472
9.1.5.1 Imiđazole 472
9.1.5.2 Oxazole 472
9.1.5.3 Thiazole 473
9.1.6 Các phản ứng được xúc tác bởi paladi 473
9.1.6.1 Imiđazole 473
9.1.6.2 Oxazole và thiazole 474
9.1.7 Phản ứng perixiclic 476
9.1.8 Các phản ứng khử và oxi hoá 477
9.1.8.1 Phản ứng khử 477
9.1.8.2 Phản ứng oxi hoá 477
9.1.9 Phản ứng của một số dẫn xuất 478
9.1.9.1 Ankyl-1,3-azole 478
9.1.9.2 Amino-1,3-azole 478
9.1.9.3 Hiđroxi-1,3-azole 479

9.2 PHẢN ỨNG CỦA 1,2-AZOLE

9.2.1 Phản ứng của nguyên tử nitrogen-piriđin với tác nhân electrophin 480
9.2.1.1 Phản ứng với axit proton. Tính bazơ 480
9.2.1.2 Phản ứng ankyl hoá 482
9.2.1.3 Phản ứng với ion kim loại. Sự tạo phức 483
9.2.2 Phản ứng của nguyên tử cacbon trong vòng với tác nhân electrophin 484
9.2.2.1 Khả năng phản ứng và hướng thế electrophin 484
9.2.2.2 Phản ứng nitro hoá 484
9.2.2.3 Phản ứng sunfo hoá 485
9.2.2.4 Một số phản ứng khác 486
9.2.3 Phản ứng với tác nhân nucleophin 487
9.2.3.1 Pirazole 487
9.2.3.2 Isoxazole và isothiazole 488
9.2.4 Phản ứng tạo thành và chuyển hoá dẫn xuất C-kim loại 488
9.2.4.1 Pirazole 488

9.2.4.2 Isoxazole và isothiazole ... 489
9.2.5 Phản ứng của một số dẫn xuất thế ... *489*
9.2.5.1 Ankyl-1,2-azole ... 489
9.2.5.2 Amino-1,2-azole ... 490
9.2.5.3 Hiđroxi-1,2-azole ... 492

9.3 TỔNG HỢP CÁC AZOLE

9.3.1 Tổng hợp 1,3-azole ... *494*
9.3.1.1 Các phương pháp tổng hợp chung ... 494
9.3.1.2 Các phương pháp tổng hợp riêng imiđazole ... 497
9.3.1.3 Các phương pháp tổng hợp riêng oxazole ... 499
9.3.1.4 Các phương pháp tổng hợp riêng thiazole ... 500
9.3.2 Tổng hợp 1,2-azole ... *502*
9.3.2.1 Các phương pháp tổng hợp chung ... 502
9.3.2.2 Các phương pháp tổng hợp riêng pirazole ... 505
9.3.2.3 Các phương pháp tổng hợp riêng isoxazole ... 505
9.3.2.4 Các phương pháp điều chế riêng isothiazole ... 506

9.4 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP BENZ-1,3-AZOLE

9.4.1 Phản ứng của benz-1,3-azole ... *508*
9.4.1.1 Phản ứng của nguyên tử nitrogen-piridin với tác nhân electrophin ... 508
9.4.1.2 Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân electrophin ... 509
9.4.1.3 Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân nucleophin ... 510
9.4.1.4 Phản ứng tạo thành và chuyển hoá dẫn xuất C-kim loại ... 512
9.4.1.5 Các phản ứng oxi hoá và khử ... 513
9.4.1.6 Phản ứng được xúc tác bởi paladi ... 514
9.4.2 Tổng hợp benz-1,3-azole ... *515*
9.4.2.1 Benzimiđazole ... 515
9.4.2.2 Benzoxazole ... 517
9.4.2.3 Benzothiazole ... 518

9.5 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP CÁC DỊ VÒNG NĂM CẠNH CHỨA HƠN HAI DỊ TỬ

9.5.1 Phản ứng của triazole và tetrazole ... *520*
9.5.1.1 1,2,3-Triazole ... 520
9.5.1.2 1,2,4-Triazole ... 521
9.5.1.3 Tetrazole ... 523
9.5.2 Tổng hợp triazole và tetrazole ... *526*
9.5.2.1 1,2,3-Triazole ... 526
9.5.2.2 1,2,4-Triazole ... 527
9.5.2.3 Tetrazole ... 528
9.5.3 Phản ứng của oxađiazole và thiađiazole ... *530*
9.5.3.1 1,2,4-Oxađiazole ... 530
9.5.3.2 1,2,5-Oxađiazole ... 531
9.5.3.3 1,3,4-Oxađiazole ... 532
9.5.3.4 Sydnon - dẫn xuất của 1,2,3-oxađiazole ... 532
9.5.3.5 1,2,3-Thiađiazole ... 533
9.5.3.6 1,2,4-Thiađiazole ... 534
9.5.3.7 1,2,5-Thiađiazole ... 535
9.5.3.8 1,3,4-Thiađiazole ... 536
9.5.4 Tổng hợp oxađiazole và thiađiazole ... *536*
9.5.4.1 1,2,4-Oxađiazole ... 536
9.5.4.2 1,2,5-Oxađiazole ... 537
9.5.4.3 1,3,4-Oxađiazole ... 537
9.5.4.4 1,2,3-Thiađiazole ... 538
9.5.4.5 1,2,4-Thiađiazole ... 539
9.5.4.6 1,2,5-Thiađiazole ... 539
9.5.4.7 1,3,4-Thiađiazole ... 540

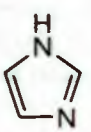
9.6 CÁC HỢP CHẤT DỊ VÒNG NĂM CẠNH CHỨA NHIỀU DỊ TỬ CÓ TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

9.6.1 Điazole,triazole và tetrazole 540
9.6.1.1 Hợp chất có trong thiên nhiên 540
9.6.1.2 Hợp chất có ứng dụng thực tiễn 541
9.6.2 Oxazole, isoxazole, oxadiazole và các dị vòng tương đồng chứa lưu huỳnh 544
9.6.2.1 Hợp chất có trong thiên nhiên 544
9.6.2.2 Hợp chất có ứng dụng thực tiễn 546

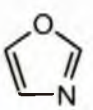
Các hợp chất dị vòng thơm năm cạnh chứa hai hay nhiều dị tử, trong đó có ít nhất một nguyên tử N_{sp^2} (thường gọi là "nitrogen-piriđin") được gọi chung là các azole.

Nếu dị vòng chỉ chứa hai dị tử, ta có các *1,3-azole* và các *1,2-azole*. Đây là những dị vòng cơ bản, trong đó nitrogen-piriđin là một dị tử, còn dị tử nữa có thể là nitrogen, oxigen, lưu huỳnh, seleni,...

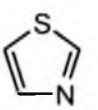
Các 1,3-azole quan trọng là:



Imiđazole
t_s 256°C
t_{nc} 96°C

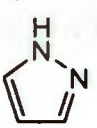


Oxazole
t_s 69°C
-

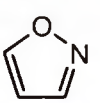


Thiazole
t_s 117°C
t_{nc} 33°C

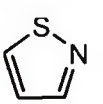
Ba 1,3-azole trên có các đồng phân 1,2-azole tương ứng là:



Pirazole
t_s 188°C
t_{nc} 70°C

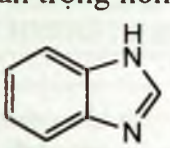


Isoxazole
t_s 95°C
-

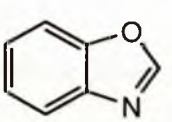


Isothiazole
t_s 118°C
-

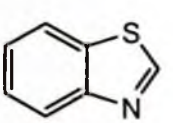
Tất cả sáu azole trên đều có dẫn xuất benzo; tuy vậy dẫn xuất benzo của các 1,3-azole quan trọng hơn:



Benzimiđazole
t_s 360°C
t_{nc} 171°C

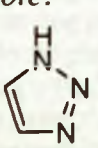


Benzoxazole
t_s -
t_{nc} 31°C

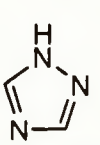


Benzothiazole
t_s 231°C
t_{nc} 2°C

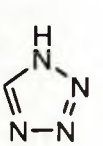
Nếu trong dị vòng có ba hoặc bốn dị tử đều là nitrogen, ta có *triazole* (2 đồng phân) hoặc *tetrazole*:



1,2,3-Triazole
t_s 206°C
t_{nc} 23°C

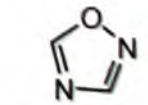


1,2,4-Triazole
t_s 260°C
t_{nc} 121°C

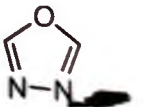


Tetrazole
t_s -
t_{nc} 156°C

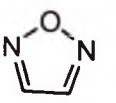
Trong trường hợp dị vòng năm cạnh chứa hai dị tử N_{sp^2} và một dị tử khác nitrogen, nếu là oxigen ta có *oxadiazole* (ba đồng phân bền và một không bền) còn nếu là lưu huỳnh ta có các *thiadiazole* (cả bốn đồng phân đều bền);



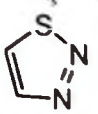
1,2,4-Oxadiazole
t_s 87°C



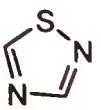
1,3,4-Oxadiazole
t_s 150°C



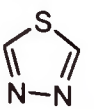
1,2,5-Oxadiazole
t_s 98°C



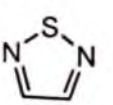
1,2,3-Thiadiazole
t_s 83-85°C



1,2,4-Thiadiazole
t_s 121°C
t_{nc} -34°C



1,3,4-Thiadiazole
t_s 204-205°C
t_{nc} 43°C



1,2,5-Thiadiazole
t_s 94°C
t_{nc} - 50°C

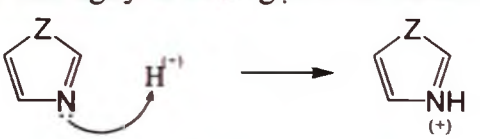
Trọng tâm của chương này là các 1,3-azole cùng các dẫn xuất benzo của chúng.

9.1 PHẢN ỨNG CỦA 1,3-AZOLE

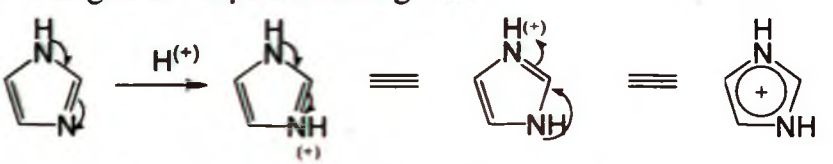
9.1.1 Phản ứng của nguyên tử nitrogen-piriđin với tác nhân electrophin

9.1.1.1 Phản ứng với axit proton. Tính bazơ

Imidazole, ankyloxazole và thiazole đều tạo được muối kết tinh, bền vững với axit mạnh nhờ phản ứng proton hoá nguyên tử N^3 gọi là các muối imiđazoli, oxazoli và thiazoli:



Imidazole (pK_a 7,1) là bazơ mạnh hơn nhiều so với thiazole (pK_a 2,5) và oxazole (pK_a 0,8), thậm chí còn mạnh hơn cả piriđin (pK_a 5,2). Điều đó chủ yếu là do sự liên hợp của nguyên tử N^1 làm giải toả điện tích dương ở N^3:



Oxazole có tính bazơ rất yếu, có thể vì hiệu ứng cảm ứng âm của nguyên tử oxigen và chỉ có hiệu ứng liên hợp yếu của nguyên tử này.

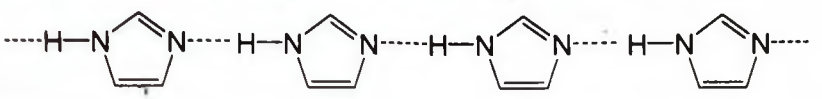
Theo quy luật chung, các nhóm thế đẩy electron trong phân tử 1,3-azole làm tăng tính bazơ; trái lại các nhóm thế hút electron làm giảm tính chất này. Thí dụ:

	pK_a		pK_a
Imiđazole	7,1	4-Phenylimiđazole	6,1
4-Metylimiđazole	7,6	4-Bromoimiđazole	3,6
2,4-Đimetylimiđazole	8,5	4-Nitroimiđazole	0,05

Khả năng tạo liên kết hiđrogen của 1,3-azole

Nhờ sự có mặt nguyên tử nitrogen-piriđin, các 1,3-azole đều có khả năng tạo liên kết hiđrogen với vai trò của trung tâm nhường electron. Đặc biệt imiđazole không những có

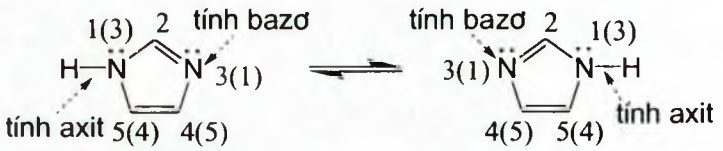
trung tâm "nhường electron" mạnh hơn các 1,3-azole khác mà còn có trung tâm "nhận electron" là nhóm N-H, do đó tạo được liên kết hiđrogen liên phân tử :



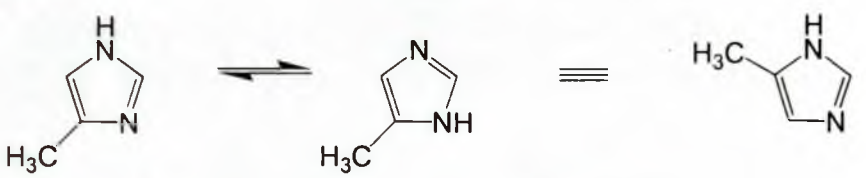
Vòng imiđazole có mặt trong histiđin của protein, nên liên kết hiđrogen của vòng này với các nhóm –COOH, –OH, –CONH–,... có vai trò quan trọng trong sinh học.

Khả năng tautome hoá ở imiđazole

Imiđazole là một vòng phẳng có tính thơm, chứa đồng thời một nhóm NH axit (pK_a 14,5) và nguyên tử =N–bazơ (pK_a 7,1). Vì vậy, nguyên tử H ở NH có thể chuyển chỗ sang =N– tạo nên một cân bằng tautome:



Đối với một ankylimidazole, thí dụ 4-metylimiđazole, cũng có cân bằng tautome tương tự như trên:



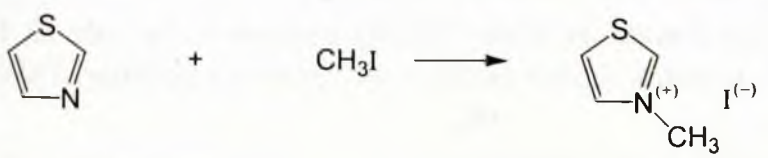
4-Metylimiđazole 5-Metylimiđazole

Hai dạng tautome trên không thể tách riêng được, vì vậy hợp lí hơn thì phải viết là 4(5)-metylimiđazole.

Đôi khi, một trong hai dạng tautome chiếm ưu thế hơn trong cân bằng. Thí dụ: 5-metoximiđazole, 4-nitroimiđazole,... Trong trường hợp của 4-nitroimiđazole, dạng 4-tautome chiếm ưu thế với tỉ lệ 400 : 1.

9.1.1.2 Phản ứng ankyl hoá

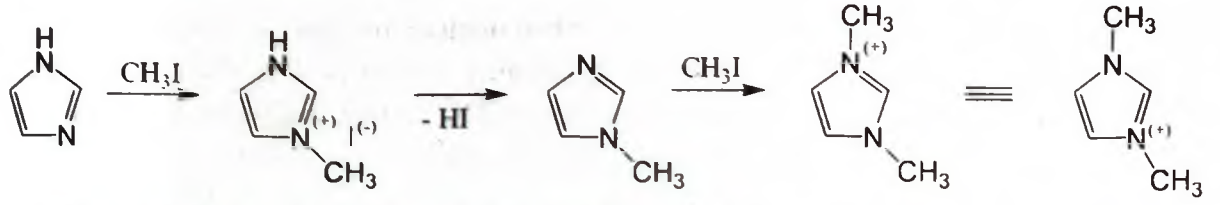
1,3-Azole, nhất là imidazole, dễ tham gia phản ứng ankyl hoá ở nguyên tử nitrogen-piridin. Chẳng hạn, thiazole tác dụng với metyl iođua ngay ở nhiệt độ phòng:



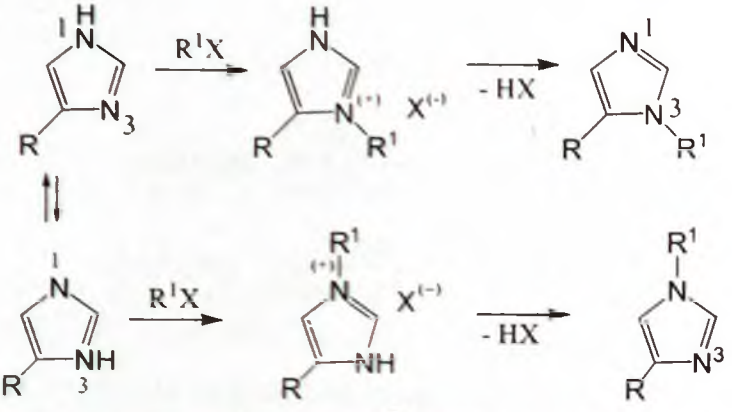
Khả năng phản ứng của oxazole kém thiazole.

Tốc độ tương đối của phản ứng ankyl hoá 1-metylimiđazole, oxazole và thiazole là 900 : 1 : 15.

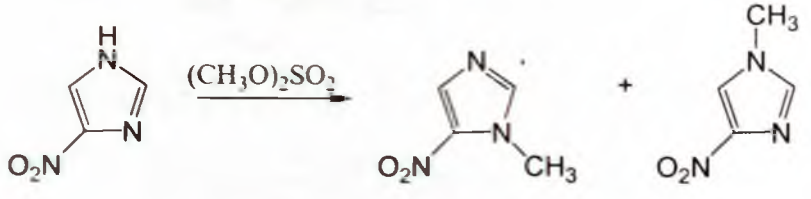
Trong trường hợp của imiđazole, phản ứng ankyl hoá tạo thành một hỗn hợp gồm muối 1-ankylimiđazoli và 1,3-điankylimiđazoli. Thí dụ:



Sản phẩm của phản ứng ankyl hoá dẫn xuất thế của imiđazole sẽ phức tạp hơn. Thí dụ:

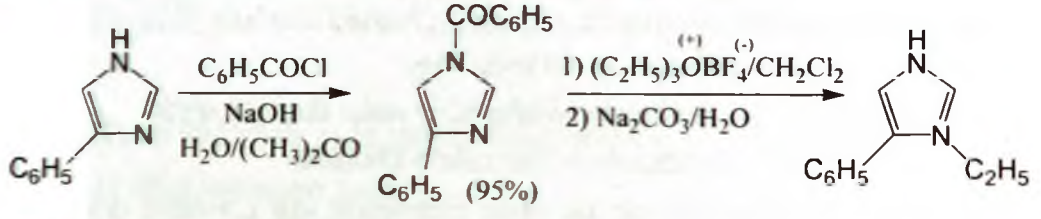


Tuy vậy, đối với các imiđazole không đối xứng, sẽ thu được một sản phẩm ưu tiên. Thí dụ:



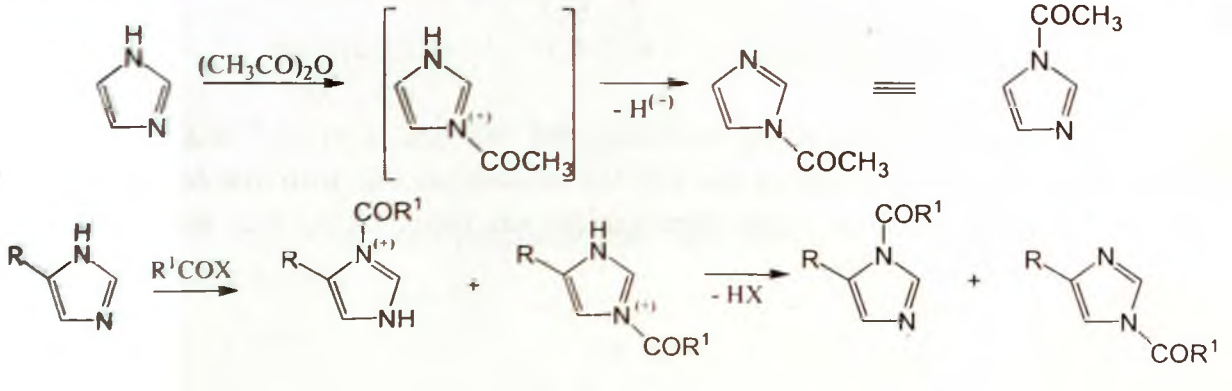
350 : 1

Cũng nhằm mục đích thu được sản phẩm ankyl hoá duy nhất, người ta có thể khoá N–H bằng cách benzoyl hoá trước khi ankyl hoá. Thí dụ:

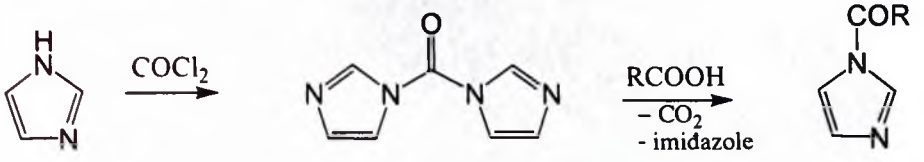


9.1.1.3 Phản ứng axyl hoá

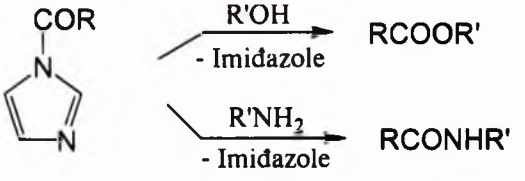
Phản ứng axyl hoá imiđazole bằng anhiđrit axit hoặc axyl clorua xảy ra tương tự phản ứng ankyl hoá:



Các 1-axylimidazole dễ tác dụng với tác nhân nucleophin hơn cả 1-axylpirole (chẳng hạn có thể bị thuỷ phân ngay cả trong không khí ẩm). Vì vậy, chúng được dùng làm tác nhân axyl hoá. Đặc biệt, 1,1'-cacbonyldiimiđazole (CDI) có trên thị trường là một chất tạo tác nhân axyl hoá được tổng hợp từ imiđazole và phosgen:

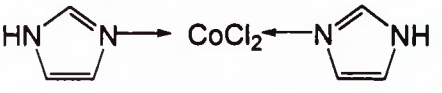


1,1'-Cacbonyldiimiđazole (CDI)



9.1.1.4 Sự tạo phức với kim loại

Tương tự như piriđin, imiđazole tạo phức kim loại với Cd(II), Co(II), Zn(II), Pt(II), Mn(II), Cu(II), Cu(I),... Thí dụ:



Thiazole cũng có thể tác dụng với các muối của Zn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pt(II),... tạo phức chất kết tinh.

Oxazole chỉ tạo được các phức không bền với ion kim loại.

9.1.2 Phản ứng thế electrophin ở nguyên tử cacbon

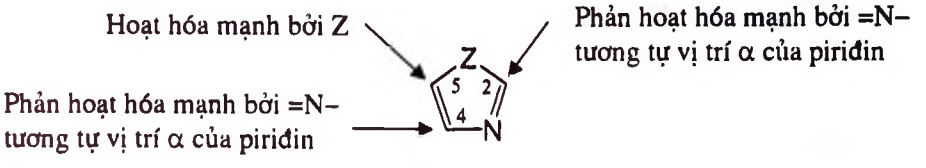
9.1.2.1 Khả năng phản ứng và hướng thế electrophin

Khả năng phản ứng thế electrophin của các 1,3-azole cao hơn piriđin một cách rõ rệt, song thấp hơn đị vòng năm cạnh một dị tử tương ứng.

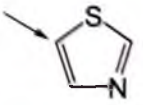
Trong dãy ba 1,3-azole, imiđazole có khả năng phản ứng cao nhất:

Imiđazole > Thiazole > Oxazole

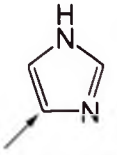
Hướng ưu tiên tấn công của các tác nhân eletrophin vào 1,3-azole được dự báo theo sự phân tích sau:



Từ sự phân tích trên, ta suy ra hướng thế chủ yếu là vị trí 5 hoặc 4(5) đối với imiđazole. Điều này không những phù hợp với các kết quả tính toán mật độ electron (xem 2.4.1 và 2.4.5) mà còn được nhiều thực nghiệm xác nhận. Chẳng hạn, hướng sunfo hoá thiazole và imiđazole như sau:



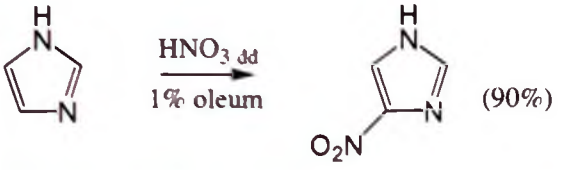
Oleum/$HgSO_4$/250°C



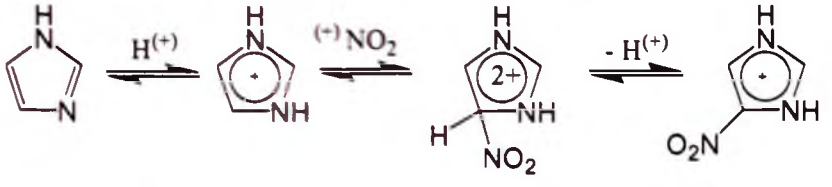
Oleum/160°C

9.1.2.2 Phản ứng nitro hoá

Axit nitric đậm đặc, có mặt 1% oleum ở 160°C tác dụng với **imiđazole** cho 4(5)-nitroimiđazole với hiệu suất cao:

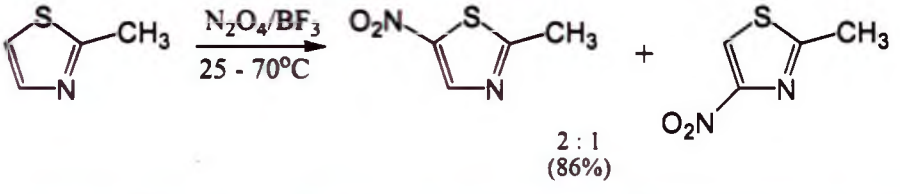


Phản ứng xảy ra chậm hơn phản ứng nitro hoá benzen tới 10^{10} lần (song vẫn nhanh hơn piriđin tới 10^9 lần) vì sự tạo thành ion imiđazoli trung gian:



Nitro hoá tiếp nữa có thể xảy ra ở vị trí 4(5) song rất khó khăn.

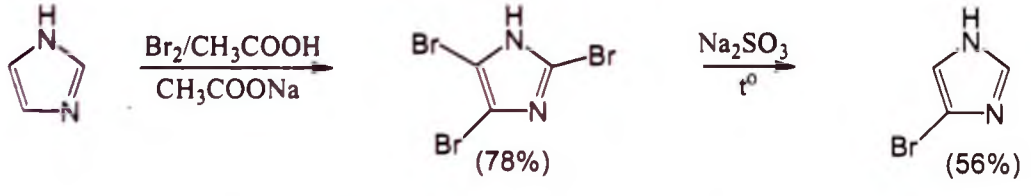
Trong điều kiện nitro hoá imiđazole như trên (axit nitric/oleum, 160°C), **thiazole** không phản ứng, song metylthiazole thì có thể. Thí dụ:



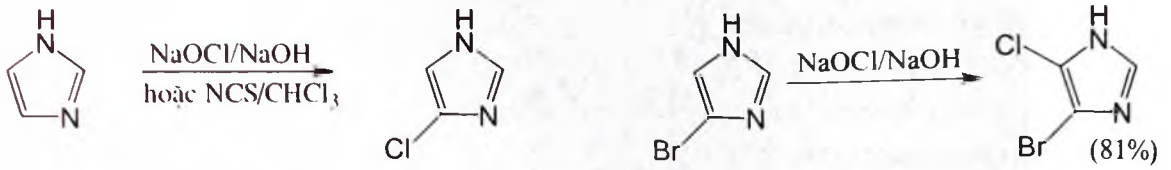
Oxazole có khả năng phản ứng rất kém, nên không tham gia phản ứng nitro hoá.

9.1.2.3 Phản ứng halogen hoá

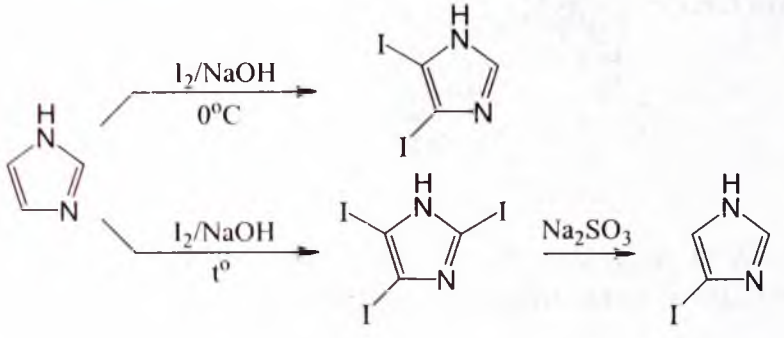
Brom tác dụng dễ dàng với imiđazole (và 1-metylimiđazole) trong axit axetic tạo ra dẫn xuất 2,4,5-tribromoimiđazole. Nếu cho dẫn xuất này tác dụng với dung dịch Na_2SO_3 trong nước sẽ thu được 4(5)-bromoimiđazole:



Clo hoá ở vị trí 4(5) của imiđazole được thực hiện nhờ tác dụng của natri hipoclorit hoặc *N*-clorosucxinimit:



Iot hóa trong môi trường kiềm ở 0°C, imiđazole cho 4,5-điiođoimiđazole. Nếu iot hoá khi đun nóng sẽ thu được 2,4,5-triiođoimiđazole, sản phẩm này tác dụng với natri sunfit sẽ cho 4(5)-iođoimiđazole:



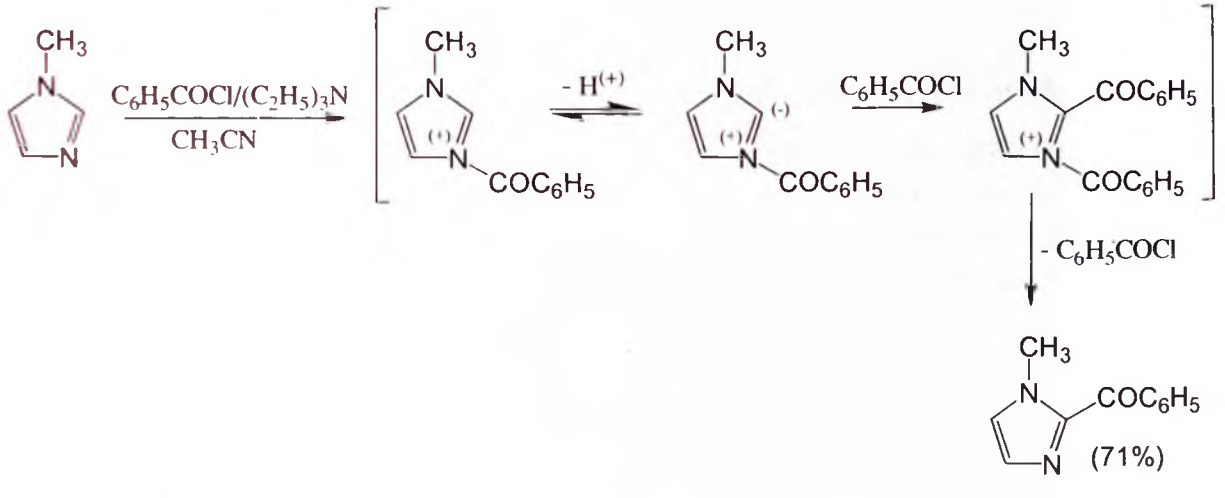
Khác với imiđazole, **thiazole** không dễ tham gia phản ứng brom hoá, tuy rằng 2-metylthiazole bị brom hoá ở vị trí 5 ; nếu vị trí này đã bị chiếm (thí dụ 2,5-đimetylthiazole) phản ứng sẽ không xảy ra.

Về **oxazole**, phản ứng halogen hoá khó xảy ra và ít được đề cập đến trong các tài liệu.

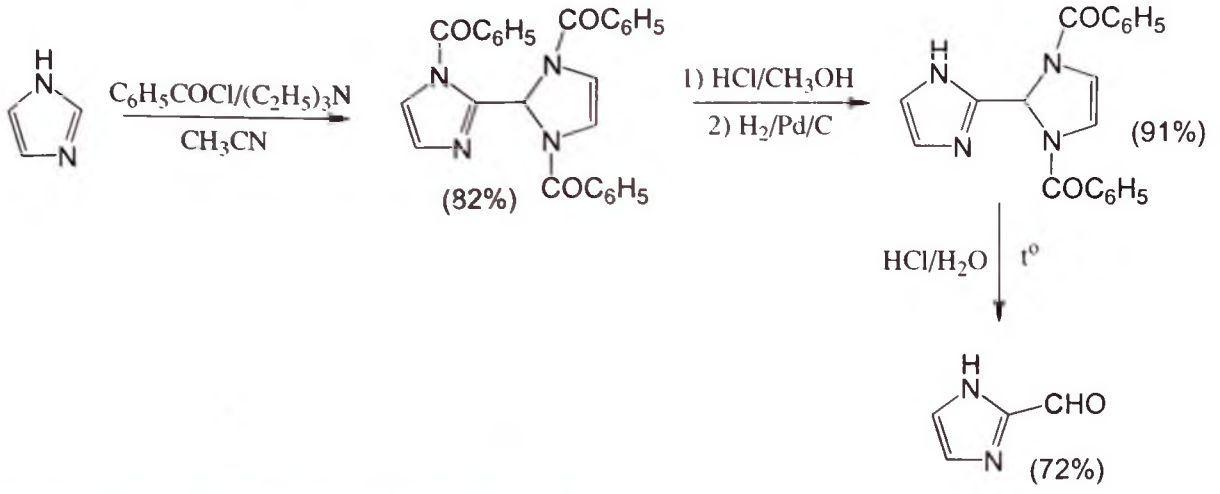
9.1.2.4 Phản ứng axyl hoá

Các azole không tham gia phản ứng axyl hoá *Friedel-Crafts*, vì có tương tác giữa nguyên tử nitrogen-piriđin với chất xúc tác axit *Lewis*.

Tuy nhiên, có thể benzoyl hoá 1-ankylimidazole và chính imiđazole bằng cách cho tác đụng với clorua axit, có mặt trietylamin. Thí dụ:

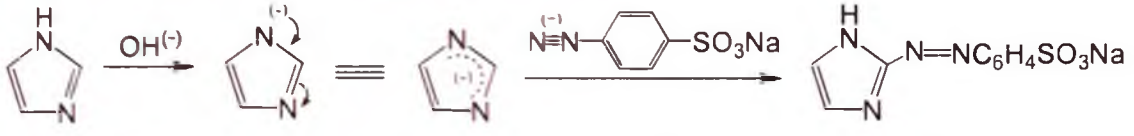


Trong điều kiện phản ứng như trên, imiđazole sinh ra một hợp chất phức tạp chứa ba nhóm benzoyl. Từ hợp chất này có thể tổng hợp imiđazole-2-cacbanđehit qua các giai đoạn sau:

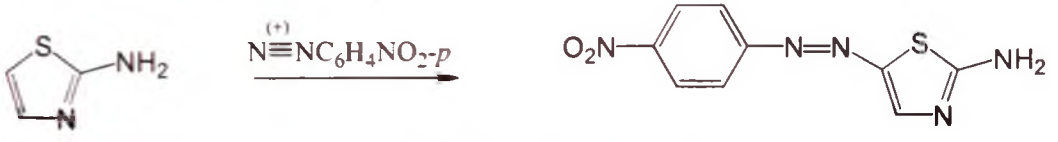


9.1.2.5 Phản ứng với muối arendiazoni

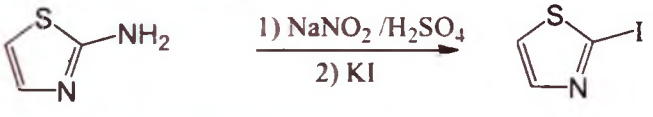
Trong số các 1,3-azole, chỉ imiđazole phản ứng dễ dàng với muối arendiazoni nếu có mặt dung dịch kiềm, vì khi ấy chính anion imiđazolyl trực tiếp tham gia phản ứng ghép:



2-Aminothiazole nhờ có nhóm đẩy electron NH_2 nên cũng có thể tham gia ghép với *p*-nitrobenzendiazoni:



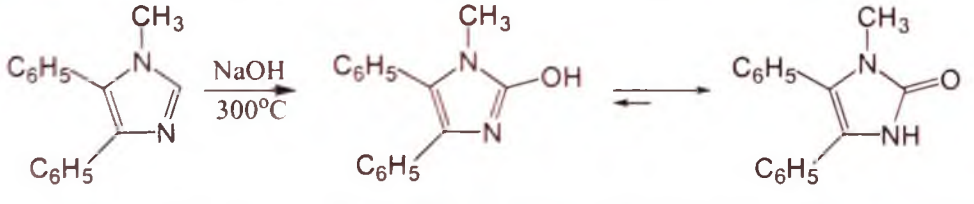
Chính 2-aminothiazole còn có thể bị điazo hoá; muối điazoni sinh ra tham gia các phản ứng ghép và các phản ứng có giải phóng nitrogen. Thí dụ:



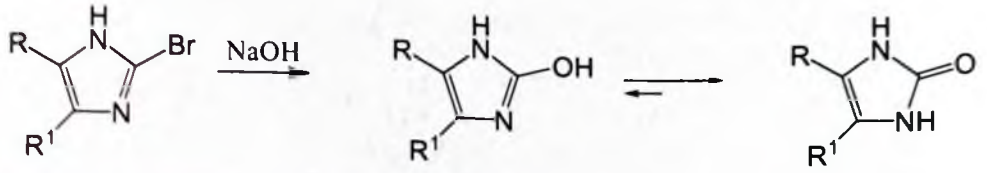
9.1.3 Phản ứng với tác nhân nucleophin

9.1.3.1 Imiđazole

Nhờ có tính axit yếu của N-H (pK_a của imiđazole là 14,2 còn của pirole là 17,5), imiđazole có thể tác dụng với bazơ mạnh sinh ra anion imiđazolyl. Tuy vậy, phản ứng của nguyên tử cacbon trong vòng rất khó xảy ra với tác nhân nucleophin. Chẳng hạn, 1-metyl-4,5-điphenylimidazole có thể tác dụng với NaOH chỉ khi đun nóng tới 300°C :



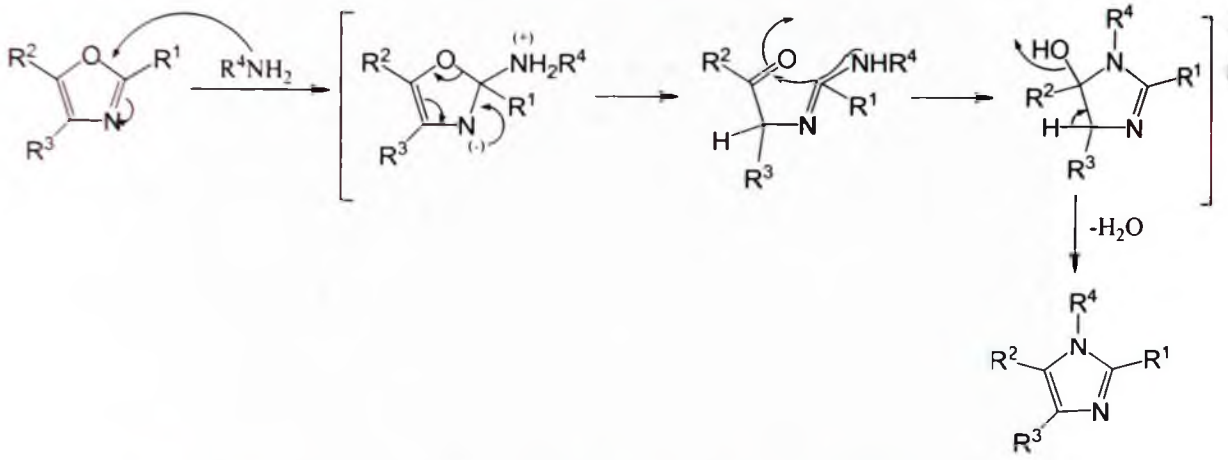
Ngay cả dẫn xuất halogen của imiđazole cũng chỉ tham gia phản ứng thuỷ phân khi có mặt nhóm thế hút electron trong phân tử. Thí dụ:



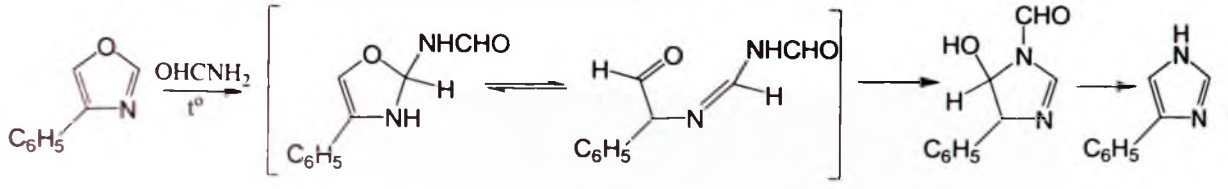
Phản ứng *Chichibabin* (amin hoá) không xảy ra với imiđazole.

9.1.3.2 Oxazole

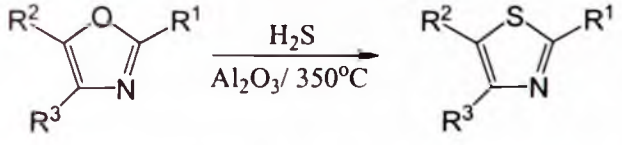
Oxazole dễ tác dụng với tác nhân nucleophin hơn imidazole là nhờ có nguyên tử oxigen hút electron. Phản ứng thường xảy ra ở C^2 hoặc C^5. Tuy vậy, phản ứng thường dẫn tới sự mở vòng rồi đóng vòng để tạo ra dị vòng khác. Nhóm thế hút electron xúc tiến cho phản ứng dễ dàng hơn. Chẳng hạn, khi đun nóng ankyl- hoặc aryloxazole với amoniac hoặc amin bậc một sẽ sinh ra các dẫn xuất của imidazole theo sơ đồ sau:



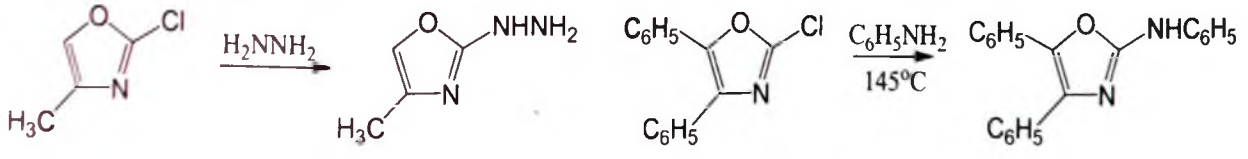
Đun nóng 4-phenyloxazole với formamit sinh ra 4-phenylimiđazole đạt hiệu suất 88%:



Từ các dẫn xuất thế của oxazole có thể tạo ra các dẫn xuất thế tương ứng của thiazole bằng cách cho hỗn hợp hơi oxazole với hiđrogen sunfua đi qua nhôm oxit ở 350°C:

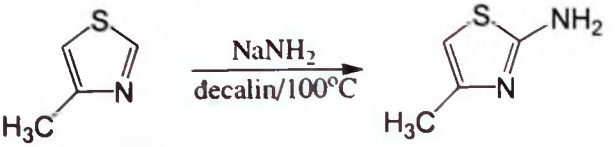


Các dẫn xuất halogen ở vị trí 2 của oxazole, nhất là muối bậc bốn của chúng, dễ dàng tác dụng với các tác nhân nucleophin như $HO^{(-)}$, $RO^{(-)}$, $RS^{(-)}$, amin, hiđrazin,... Thí dụ các phản ứng với hidrazin và với anilin:

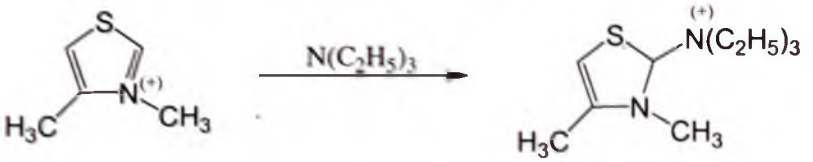


.3.3 Thiazole

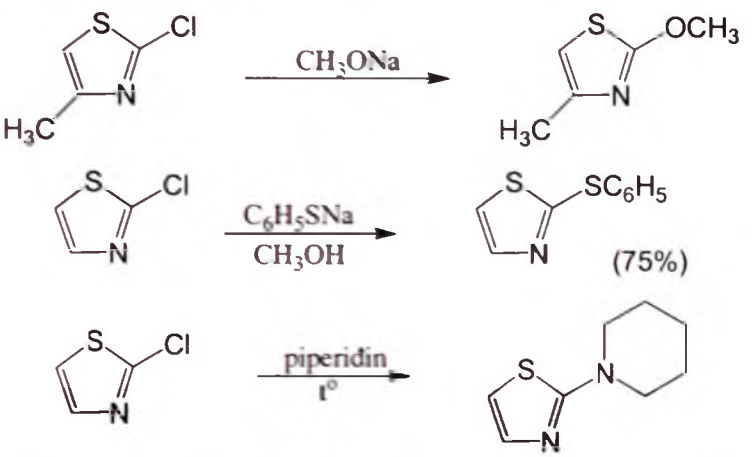
Phản ứng thế nucleophin có thể xảy ra ở vị trí 2 của thiazole. Thí dụ:



Muối bậc bốn của thiazole dễ phản ứng hơn, ngay cả với amin bậc ba. Thí dụ:



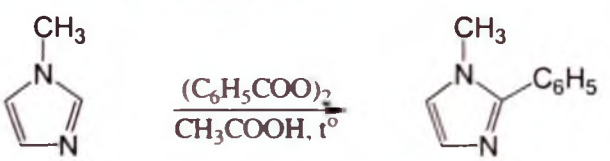
Các dẫn xuất 2-halogen của thiazole có thể phản ứng dễ dàng với $HO^{(-)}$, $RO^{(-)}$, $RS^{(-)}$ nhiều hợp chất chứa nitrogen. Thí dụ:



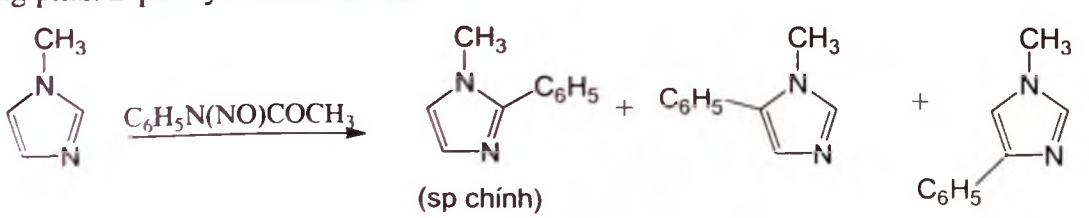
Đáng chú ý là 2-nitrothiazole có thể tác dụng với NaF sinh ra 2-fluorothiazole.

4.1.4 Aryl hoá và ankyl hoá theo cơ chế gốc

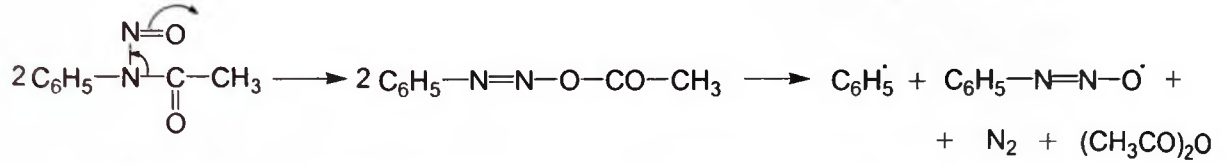
Benzoyl peroxit trong axit axetic đun sôi tác dụng với 1-metylimidazole sinh ra sản phẩm thế duy nhất là 1-metyl-2-phenylimidazole:



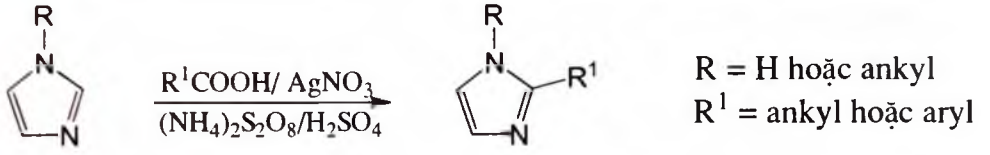
Nếu phenyl hoá bằng *N*-nitrosoaxetanilit, sẽ sinh ra hỗn hợp gồm 3 đồng phân, trong đó đồng phân 2-phenyl chiếm ưu thế:



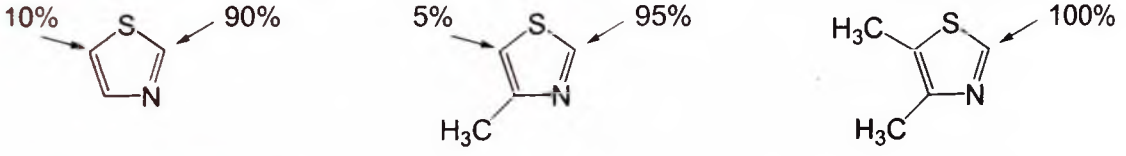
Cơ chế tạo thành gốc phenyl từ *N*-nitrosoaxetanilit như sau:



Áp dụng phản ứng *Minisci* bằng cách dùng một axit béo, bạc nitrat và amoni persunfat, người ta có thể ankyl hoá vị trí 2 của imidazole và các dẫn xuất thế ở vị trí 1:



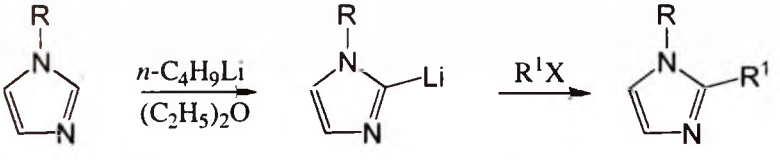
Phản ứng theo cơ chế gốc cũng xảy ra với thiazole và luôn luôn ưu tiên vào vị trí 2. Thí dụ khi cho thiazole và metylthiazole tác dụng với gốc xiclohexyl, hướng của phản ứng được biểu thị bằng phần trăm sản phẩm như sau:



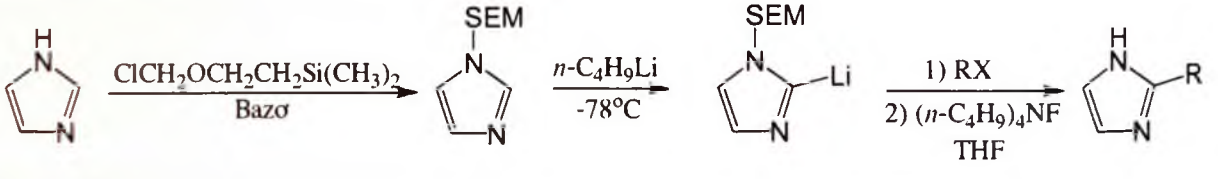
9.1.5 Phản ứng tạo thành và chuyển hoá dẫn xuất C-kim loại

9.1.5.1 Imiđazole

Imiđazole thế ở vị trí 1 được lithio hoá ở vị trí 2 bởi *n*-butyllithi trong ete, từ đây có thể điều chế dẫn xuất 1,2-hai lần thế bằng cách cho tác dụng với tác nhân electrophin:

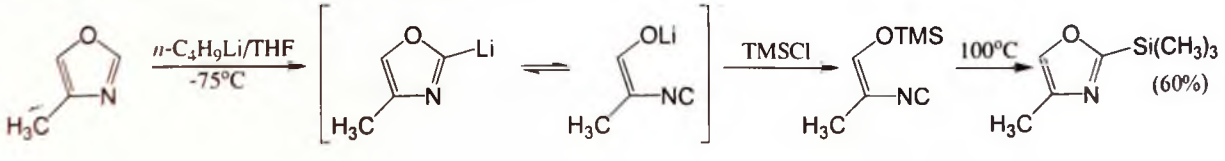


Để bảo vệ N^1 của imidazole người ta có thể dùng các nhóm khác nhau như phenylsunfonyl, đimetylaminosunfonyl, đimetylaminometyl, trimetylsilyletoximetyl (SEM), đietoximetyl, trityl,... Hướng của phản ứng lithio hoá trước hết là vị trí 2, sau đến vị trí 5. Thí dụ:

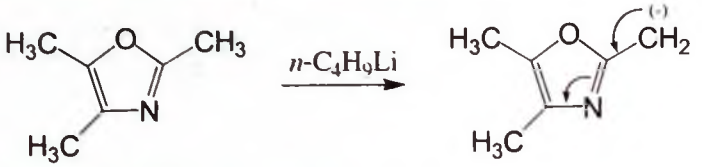


9.1.5.2 Oxazole

Các oxazole mà vị trí C^2 còn trống cũng có thể bị lithio hoá bằng *n*-butyllithi vào vị trí này. Tuy nhiên, các dẫn xuất 2-lithio sinh ra thường ở trạng thái cân bằng với dạng mở vòng là isoxianua enolat; chính dạng enolat này tác dụng với cloro(trimetyl)silan (TMSCl), sau đó chuyển vị thành 2-(trimetylsilyl)oxazole. Thí dụ:



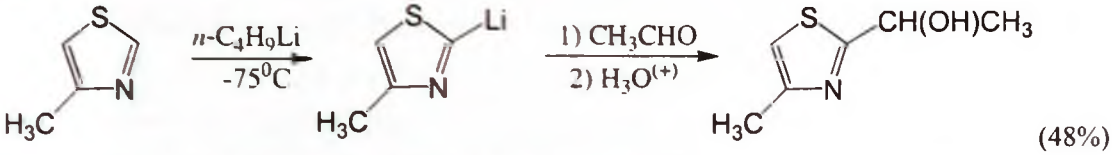
2,4,5-Trimetyloxazole bị lithio hoá trước hết ở nhóm 2-CH_3, sinh ra anion liên hợp:



Những phản ứng tiếp theo của anion với tác nhân electrophin xảy ra chủ yếu ở nguyên tử nitrogen.

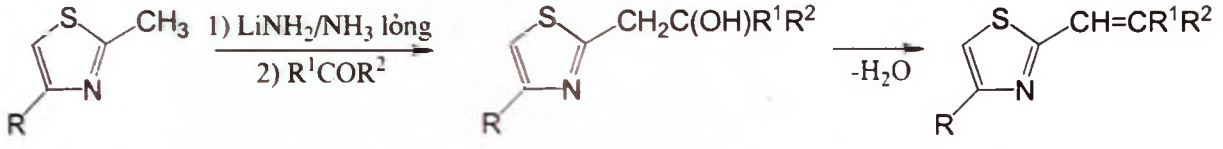
9.1.5.3 Thiazole

Thiazole cũng bị lithio hoá ở vị trí 2 bởi phenyllithi ở -60°C hoặc *n*-butyllithi ở -75°C. Dẫn xuất cơ lithi sinh ra có thể tác dụng với anđehit chẳng hạn, để tạo ra ancol bậc hai. Thí dụ:



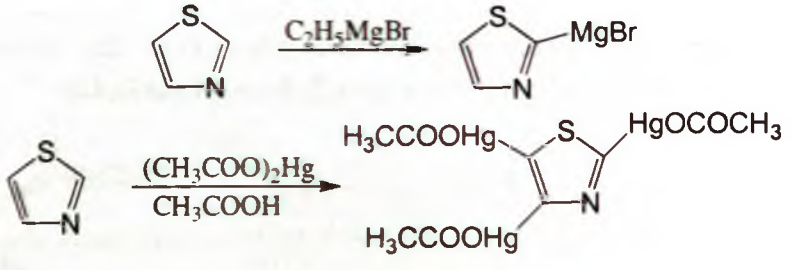
(48%)

Một số 2-metylthiazole tác dụng với hợp chất cacbonyl sinh ra ancol khi có mặt lithi amiđua trong amoniac lỏng. Ancol này bị tách nước tạo thành dẫn xuất ankenylthiazole :



Phản ứng ngưng tụ giữa 2-metylthiazole và benzanđehit xảy ra khi đun nóng với $ZnCl_2$ tới 150°C.

Thiazole còn có thể tạo được các dẫn xuất kim loại khác, như C–Mg, C–Hg,... Thí dụ:

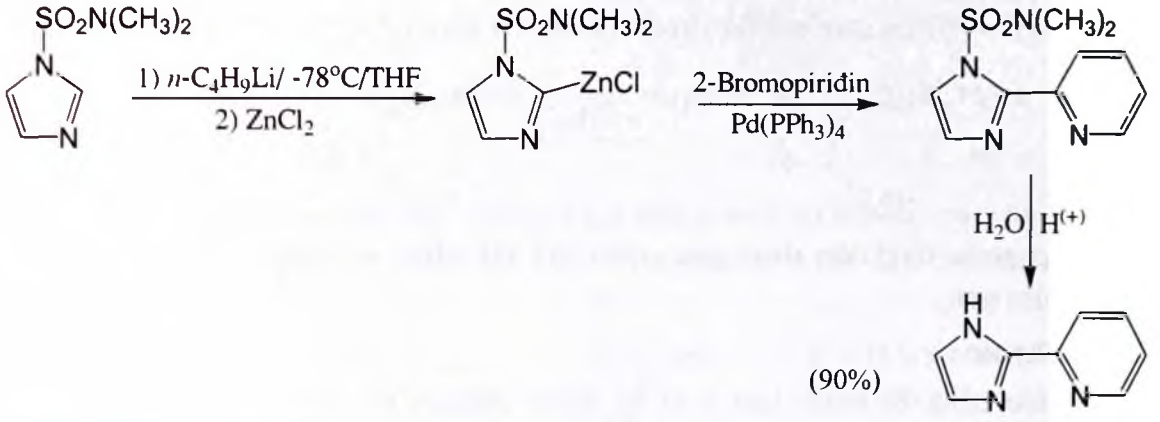


9.1.6 Các phản ứng được xúc tác bởi paladi

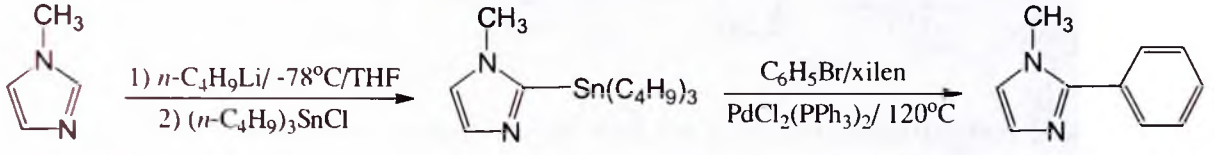
9.1.6.1 Imiđazole

Imidazole tham gia rất nhiều phản ứng được xúc tác bởi paladi. Sau đây là một số thí dụ:

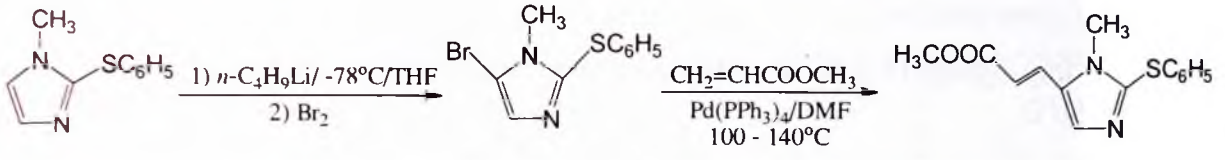
a) 1-(Đimetylaminosunfonyl)imiđazole được chuyển hoá thành 1-(dimetylaminosunfonyl) imiđazol-2-yl kẽm clorua bằng cách cho tác dụng với *n*-butyllithi rồi với kẽm clorua. Cho hợp chất cơ kẽm tác dụng với 2-bromopiriđin có mặt chất xúc tác paladi, rồi thuỷ phân sẽ thu được 2-(2-piriđyl)imiđazole đạt hiệu suất tới 90%:



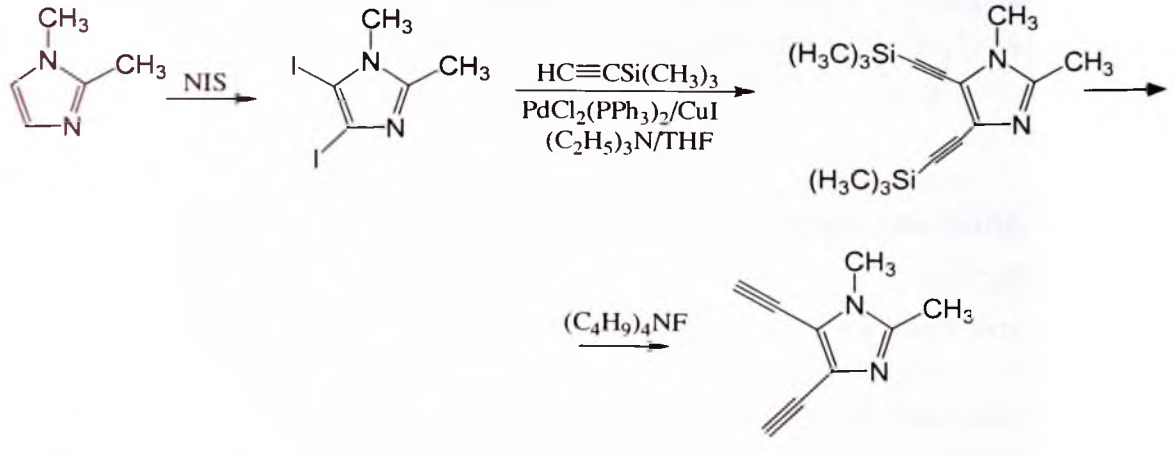
b) 1-Metylimiđazole được lithio hoá ở vị trí 2 tác đụng với tributyl thiếc clorua sinh ra 1-metyl-2-(tributylstanyl)imiđazole. Cho hợp chất này tác dụng với bromobenzen nhờ chất xúc tác paladi theo phương pháp *Stille* sẽ thu được 1-metyl-2-phenylimiđazole:



c) Dẫn xuất 5-bromo-2-phenylsunfanylimiđazole, sinh ra từ dẫn xuất lithio của 1-metyl-2-phenylsunfanylimiđazole và brom, tham gia phản ứng *Heck* với metyl acrilat theo sơ đồ sau:



d) 1,2-Đimetylimiđazole được iot hoá ở vị trí 4 và 5 bằng *N*-iođosucxinimit (NIS). Cho sản phẩm sinh ra tác dụng với (trimetylsilyl)axetilen theo phản ứng *Sonogashira* rồi với tetrabutylamoni fluorua sẽ thu được 4,5-đietinyl-1,2-đimetylimiđazole:

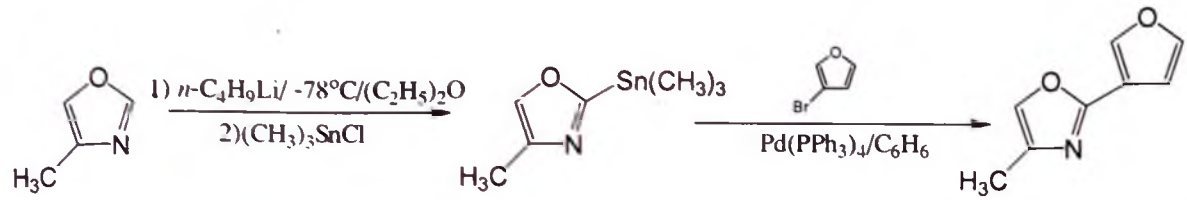


9.1.6.2 Oxazole và thiazole

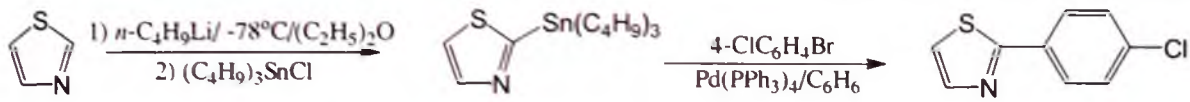
Tương tự imiđazole, oxazole và thiazole cũng tham gia nhiều phản ứng được xúc tác bằng paladi.

a) *Phản ứng Stille*

2-Trimetylstanyl-4-metyloxazole, sinh ra từ 4-metyloxazole, tác dụng với 3-bromofuran cho 2-(3-furyl)-4-metyloxazole:

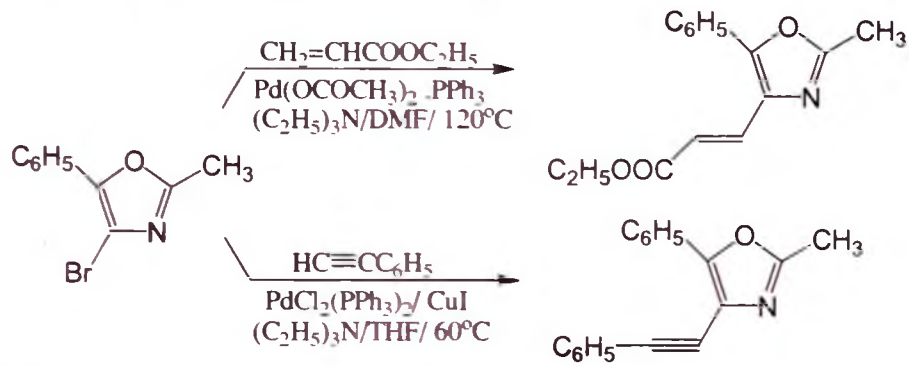


2-Tributylstanylthiazole phản ứng với 4-bromoclorobenzen cho 2-(4-clorophenyl)thiazole:

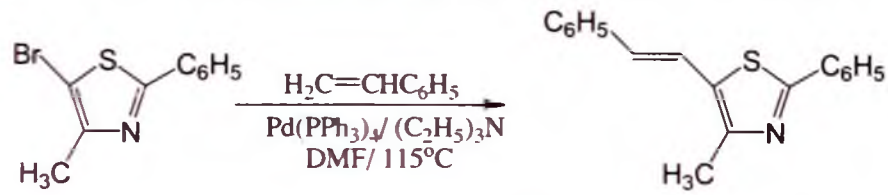


b) *Phản ứng Sonogashira và phản ứng Heck*

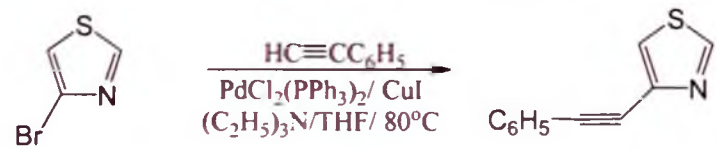
4-Bromo-2-metyl-5-phenyloxazole tham gia phản ứng *Heck* với etyl acrilat và phản ứng *Sonogashira* với phenylaxetilen:



5-Bromo-4-metyl-2-phenylthiazole tham gia phản ứng *Heck* với stiren:

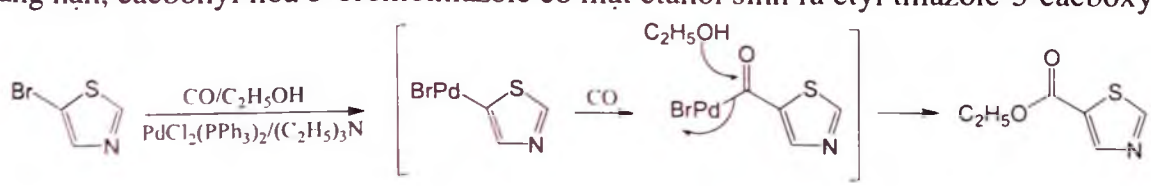


4-Bromothiazole tham gia phản ứng *Sonogashira* với phenylaxetilen:



c) *Phản ứng cacbonyl hoá*

Axylpaladi halogenua sinh ra từ cacbon monoxit và hetarylpaladi halogenua dễ dàng tác dụng với tác nhân nucleophin như amin hoặc ancol, sinh ra amit hoặc este tương ứng. Chẳng hạn, cacbonyl hoá 5-bromothiazole có mặt etanol sinh ra etyl thiazole-5-cacboxylat:

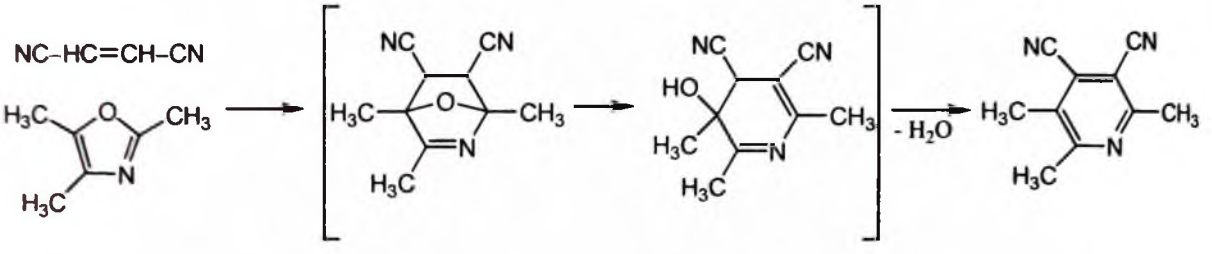


9.1.7 Phản ứng perixiclic

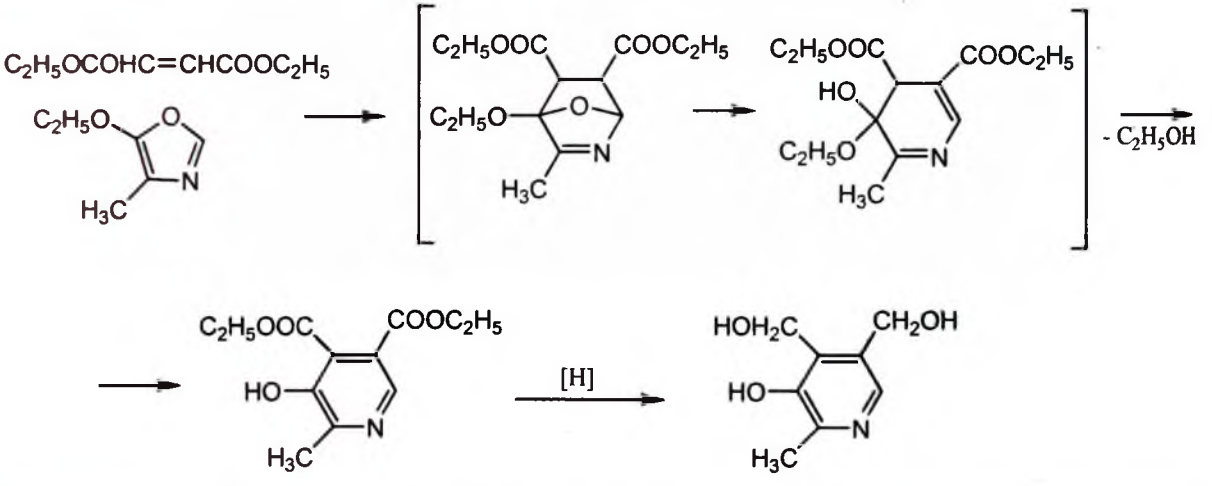
Oxazole dễ dàng tham gia phản ứng cộng-đóng vòng vào các vị trí 2,5 tương tự như furan. Khác với oxazole, thiazole không tham gia phản ứng này, còn imiđazole cũng rất hiếm có trường hợp phản ứng như vậy. Oxazole và imiđazole có tác dụng với ankin chứa nhóm thế hút electron mạnh, song phản ứng khởi đầu bằng cộng electrophin vào nitrogen rồi cộng đóng vòng nucleophin nội phân tử.

Sau đây là một số phản ứng tiêu biểu của oxazole:

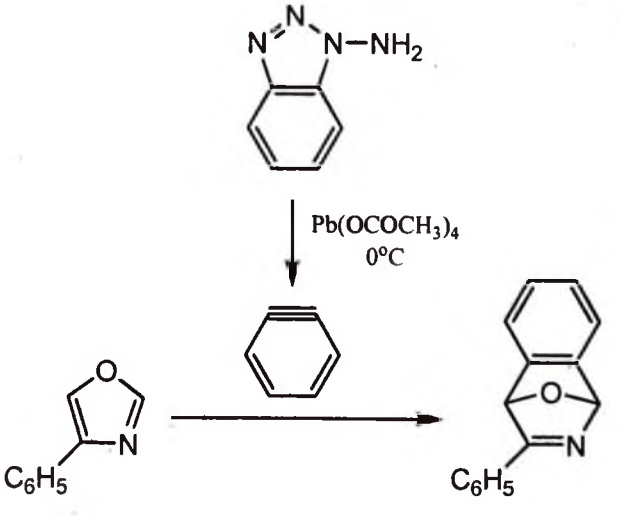
a) 2,4,5-Trimetyloxazole tác dụng với 1,2-đixianoetilen sinh ra 2,3,6-trimetyl-4,5-đixianopiriđin:



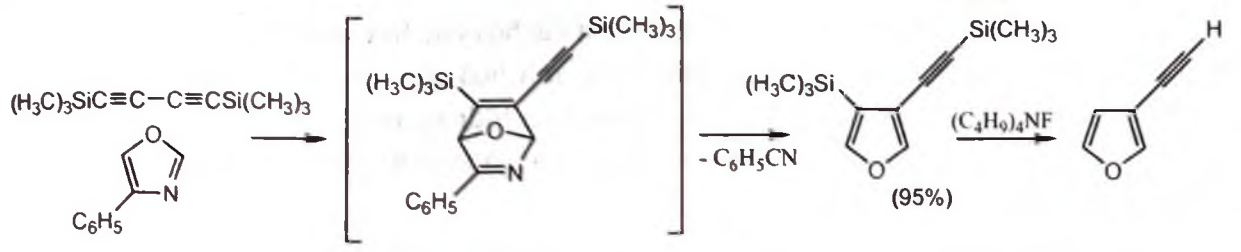
b) 5-Etoxi-4-metyloxazole phản ứng với đietyl but-2-enđioat sinh ra một dẫn xuất của piriđin dùng làm cơ sở để tổng hợp piriđoxin:



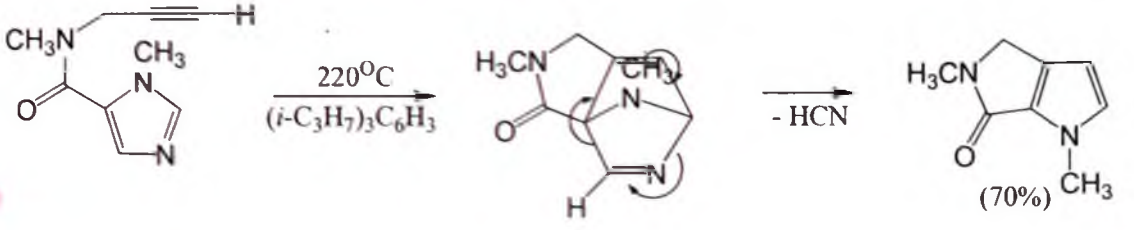
c) 4-Phenyloxazole tác dụng với benzyn sinh ra sản phẩm cộng-đóng vòng có thể phân lập được với hiệu suất toàn lượng:



d) 4-Phenyloxazole cũng tham gia phản ứng cộng-đóng vòng với ankin, cụ thể là bis(trimetylsilyl)butađiin sinh ra dẫn xuất của furan:



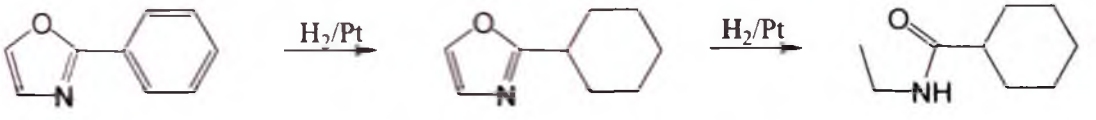
Cá biệt một dẫn xuất của imiđazole cũng có phản ứng theo kiểu tương tự. Đó là trường hợp cộng-đóng vòng nội phân tử sau đây:



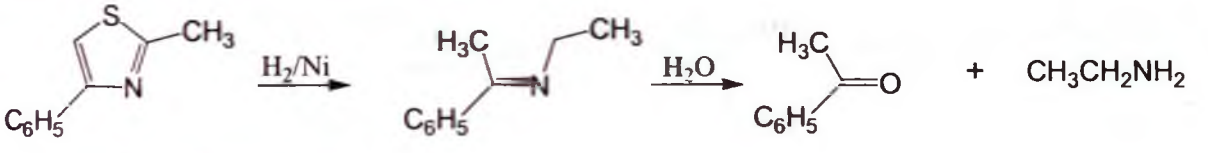
9.1.8 Các phản ứng khử và oxi hoá

9.1.8.1 Phản ứng khử

Phản ứng khử imiđazole chưa được quan tâm nhiều. Oxazole dễ bị khử, song nói chung là dẫn tới sự mở vòng, do liên kết C-O bị đứt ra. Thí dụ:

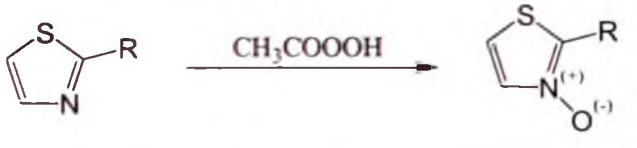


Khi khử bằng H_2/Ni, thiazole cũng bị mở vòng loại đi lưu huỳnh và sinh ra imin, sản phẩm này có thể bị thuỷ phân. Thí dụ;

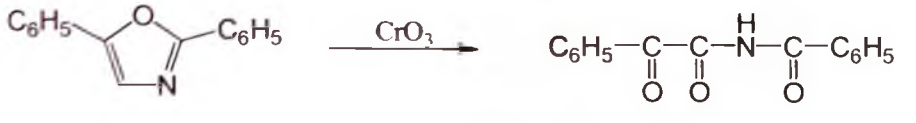


9.1.8.2 Phản ứng oxi hoá

Imidazole bền đối với các chất oxi hoá thông thường. Thiazole khó bị oxi hoá hơn oxazole. Thiazole có nhóm thế ở vị trí 2 tác dụng với peraxit sinh ra *N*-oxit, song imiđazole và oxazole không tham gia phản ứng này.



2,5-Điphenyloxazole bị oxi hoá bởi cromic oxit tạo thành xetoamit:



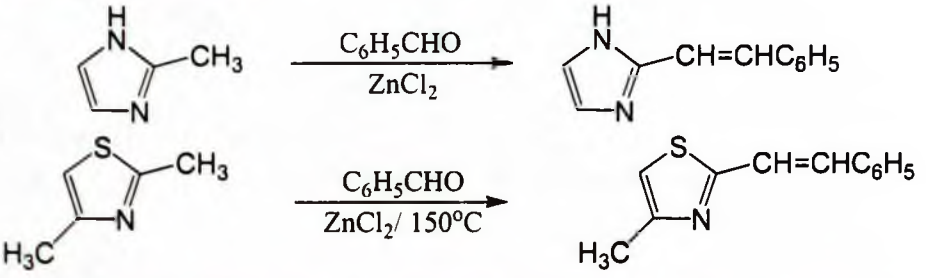
9.1.9 Phản ứng của một số dẫn xuất

9.1.9.1 Ankyl-1,3-azole

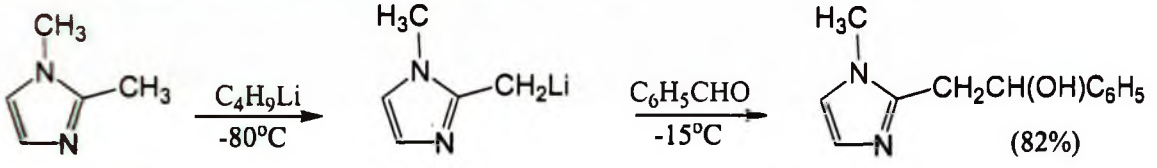
Các metylimidazole bị oxi hoá thành axit cacboxylic hay anđehit tuỳ thuộc vào điều kiện phản ứng. Chẳng hạn, $KMnO_4$ và $K_2Cr_2O_7$ oxi hoá cho axit cacboxylic; các chất oxi hoá êm dịu hơn có thể oxi hoá các nhóm metyl và hiđroximetyl ở vị trí số 2 thành nhóm anđehit. Thí dụ: 2-(hiđroximetyl)imiđazole bị oxi hoá bởi MnO_2/ete cho imiđazole-2-cacbanđehit đạt hiệu suất 70%.

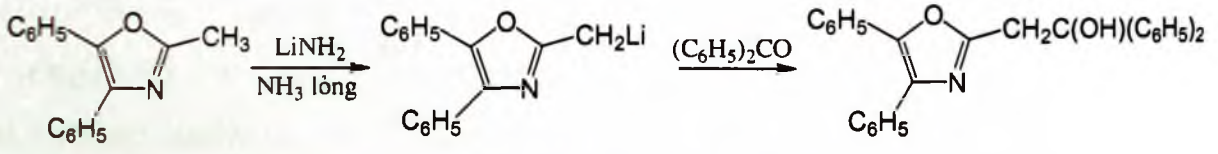
Các dẫn xuất 4- và 5-metyl của oxazole và thiazole cũng có những tính chất gần với toluen, song các đồng phân 2-metyl có khả năng phản ứng cao hơn. Chẳng hạn, 2-metylthiazole bị oxi hoá bởi SeO_2 cho anđehit.

Đáng chú ý là các 2-metyl-1,3-azole đều tham gia ngưng tụ với benzandehit cho dẫn xuất 2-stiryl tương ứng. Thí dụ:

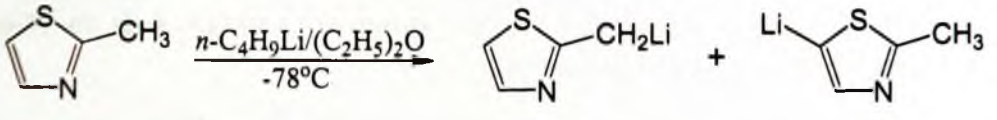


Nhóm 2-metyl cũng phản ứng với butyllithi hoặc lithi amiđua sinh ra dẫn xuất lithio để khởi đầu cho các chuyển hoá tiếp theo. Thí dụ:





Đáng chú ý là 2-metylthiazole tác dụng với butyllithi sinh ra hỗn hợp dẫn xuất 5-lithio và 2-lithiometyl:

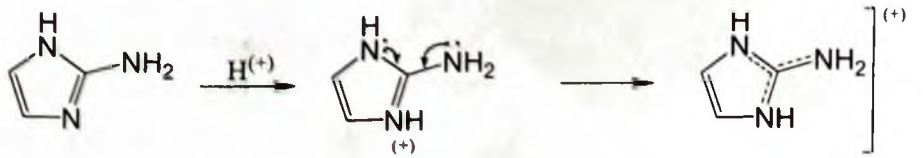


Các phản ứng tiếp theo với D_2SO_4 hoặc ankyl halogenua xảy ra bình thường.

9.1.9.2 Amino-1,3-azole

Các amino-1,3-azole thường tồn tại ở dạng amino, song phản ứng proton hoá ưu tiên xảy ra ở nguyên tử nitrogen trong vòng.

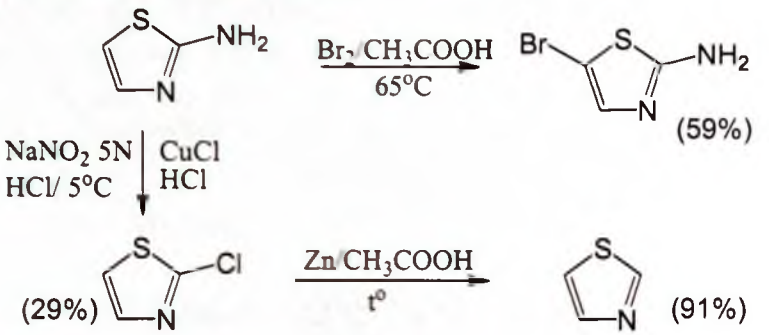
2-Aminoimiđazole có pK_a 8,46 tức là mạnh hơn một cách rõ rệt so với 2- aminothiazole với pK_a chỉ bằng 5,39. Nguyên nhân là do sản phẩm proton hoá có cấu trúc đối xứng tương tự ion guaniđini:



2-Aminothiazole (pK_a 5,39) có tính bazơ mạnh hơn thiazole (pK_a 2,52) là nhờ hiệu ứng +*C* của nhóm amino. Các nhóm thế hút electron ở vòng làm giảm tính bazơ, trái lại các nhóm thế đẩy electron gây ảnh hưởng ngược lại. pK_a của 2-amino-4-(*p*-R-phenyl)thiazole cũng như pK_a của 2-amino-5-(*p*-R-phenyl)thiazole đều có mối liên hệ tuyến tính với hằng số $\sigma_{p\text{-}R}$.

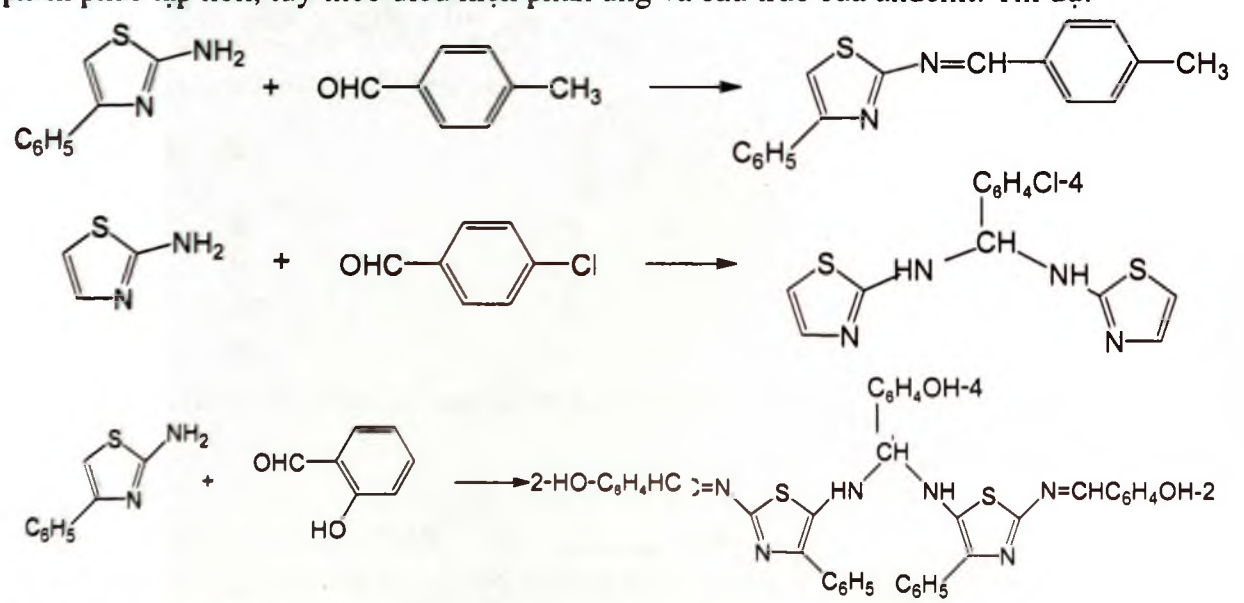
2- và 4-Aminoimiđazole cũng như 2-, 4- và 5-aminothiazole tham gia phản ứng axyl hoá ở nhóm amino.

2-Aminothiazole biểu hiện các tính chất của một arylamin như tham gia các phản ứng thế electrophin, điazo hoá, v.v... Thí dụ:



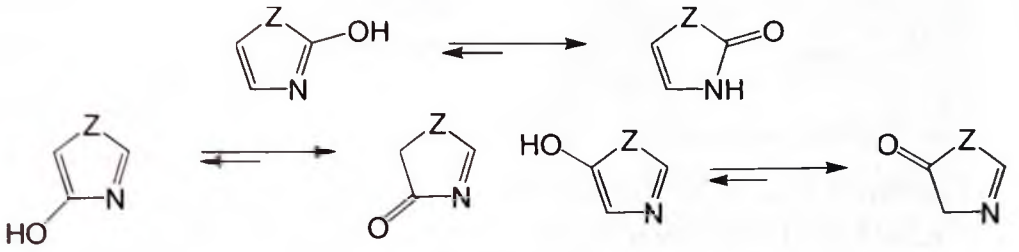
Người ta cũng đã điều chế được muối điazoni của 2- và 4-aminoimiđazole, song không thành công đối với các aminooxazole.

2-Aminoimiđazole không tạo bazơ *Schiff* với anđehit thơm, song 2-aminothiazole tác dụng với anđehit thơm có thể sinh ra bazơ *Schiff* hoặc arylidenbis(aminothiazole) hoặc sản phẩm phức tạp hơn, tuỳ theo điều kiện phản ứng và cấu trúc của anđehit. Thí dụ:



9.1.9.3 Hiđroxi-1,3-azole

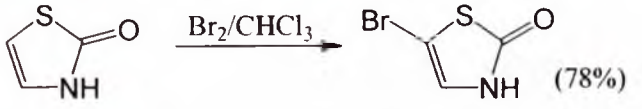
Khác với amino-1,3-azole, các hiđroxi-1,3-azole tồn tại chủ yếu ở dạng tautome oxo:



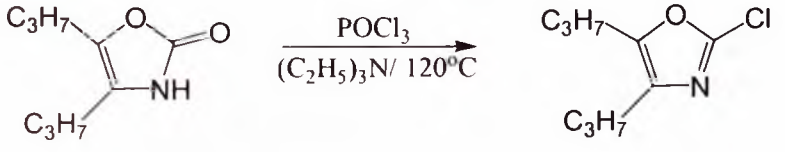
Z = NH, S, O

Imiđazolin-2-on dễ tham gia phản ứng thế eletrophin ở C^4 và C^5, trong khi đó imiđazolin-4-on có thể ghép với muối điazoni.

Thiazolin-2-on cũng có thể bị brom hóa ở vị trí 5:



Các dạng 1,3-azolin-2-on đều có thể tác dụng với $POCl_3$ sinh ra 2-halo-1,3-azole. Thí dụ:

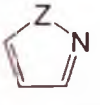


9.2 PHẢN ỨNG CỦA 1,2-AZOLE

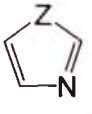
9.2.1 Phản ứng của nguyên tử nitrogen-piriđin với tác nhân electrophin

9.2.1.1 Phản ứng với axit proton. Tính bazơ

Các 1,2-azole đều là những bazơ yếu và yếu hơn rõ rệt so với các 1,3-azole tương ứng. Đó là do hiệu ứng hút electron của dị nguyên tử liền kề đối với nguyên tử nitrogen-piriđin. Điều này cũng biểu hiện ở sự giảm pK_a từ amoniac đến hiđrazin rồi đến hiđroxylamin:



Z	pK_a
NH	2,5
S	- 0,5
O	- 3,0



Z	pK_a
NH	7,1
S	2,5
O	0,8

$Z - NH_2$

Z	pK_a
H	9,3
NH_2	7,9
OH	5,8

Trong dãy 1,2-azole, pirazole có tính bazơ mạnh hơn cả, chủ yếu vì độ ổn định tương đối của cation pirazoli:

Isoxazole có tính bazơ kém nhất dãy, vì độ âm điện lớn của nguyên tử oxigen.

Các nhóm thế trong vòng gây ảnh hưởng rõ rệt theo quy luật thông thường đến tính bazơ của 1,2-azole.

Trong dãy pirazole, một nhóm ankyl (metyl, etyl, butyl,...) ở vị trí 3(5) làm cho tính bazơ tăng ~0,8 đơn vị pK_a, ở vị trí 4 chỉ tăng ~0,6 đơn vị pK_a. Trái lại, các nguyên tử halogen (clo, brom,...) ở vị trí 4 làm cho tính bazơ giảm tới ~1,9 đơn vị pK_a; đặc biệt nhóm 4-NO_2 làm giảm mạnh pK_a tới ~4,5 đơn vị.

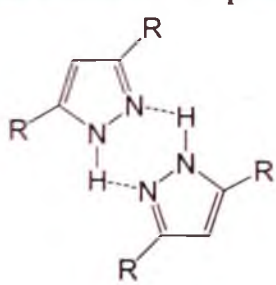
Nhóm thế ở pirazole	pK_a	Nhóm thế ở pirazole	pK_a
H	2,52	3(5)-(CH_3)	4,12
3(5)-CH_3	3,32	4-Cl	0,60
3(5)-C_2H_5	3,30	4-Br	0,63
4- CH_3	3,09	4-NO_2	-1,96

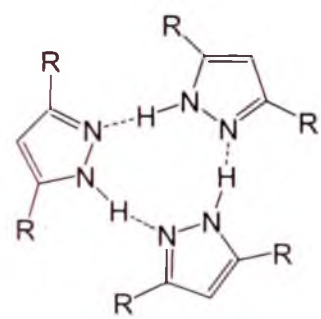
Đối với các dãy isoxazole và isothiazole, nhóm thế ở các vị trí 3 và 5 gây ảnh hưởng khác nhau. Hiệu ứng tăng pK_a bởi nhóm metyl ở dãy isoxazole cao hơn ở dãy isothiazole. Nhóm 3-CH_3 ở vòng isoxazole làm tăng pK_a ~1,3 đơn vị, trong khi cũng nhóm đó ở vòng isothiazole chỉ làm tăng pK_a ~1 đơn vị. Tương tự, nhóm 5-CH_3 ở hai vòng đó làm tăng pK_a lần lượt ~1 và 0,5 đơn vị. Nhóm amino làm tăng mạnh pK_a, ngược lại nhóm nitro làm giảm mạnh pK_a. Thí dụ:

Nhóm thế ở isoxazole	pK_a	Nhóm thế ở isothiazole	pK_a
H.....	-2,97	H	-0,51
3-CH_3	-1,62	3-CH_3	0,48
5-CH_3	-2,01	5-CH_3	0,02
3,5-(CH_3)$_2$	-1,61	3-NH_2	2,49
4-NO_2-3,5-(CH_3)$_2$	-6,43	4-NH_2	3,58
		5-NH_2	2,70

Liên kết hiđrogen ở pirazole

Pirazole có nhóm NH tự do tạo liên kết hiđrogen liên phân tử ở dạng vòng "đime" và "trime", ngoài ra còn có cả "polime"mạch hở :





Bản chất và kích thước của R có ảnh hưởng đến khả năng tạo liên kết hiđrogen; chẳng hạn khi R = C_6H_5 không thể tạo ra trime vòng được.

Tautome ở dãy pirazole

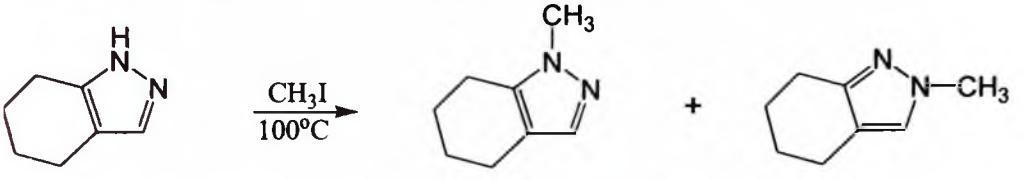
Tất cả các pirazole với nhóm NH tự do ở trạng thái dung dịch đều là hỗn hợp của các dạng tautome A và B:

Tỉ lệ giữa hai dạng phụ thuộc bản chất của các nhóm thế R^1 và R^2. Khi R^2 = H, dạng A thường chiếm ưu thế.

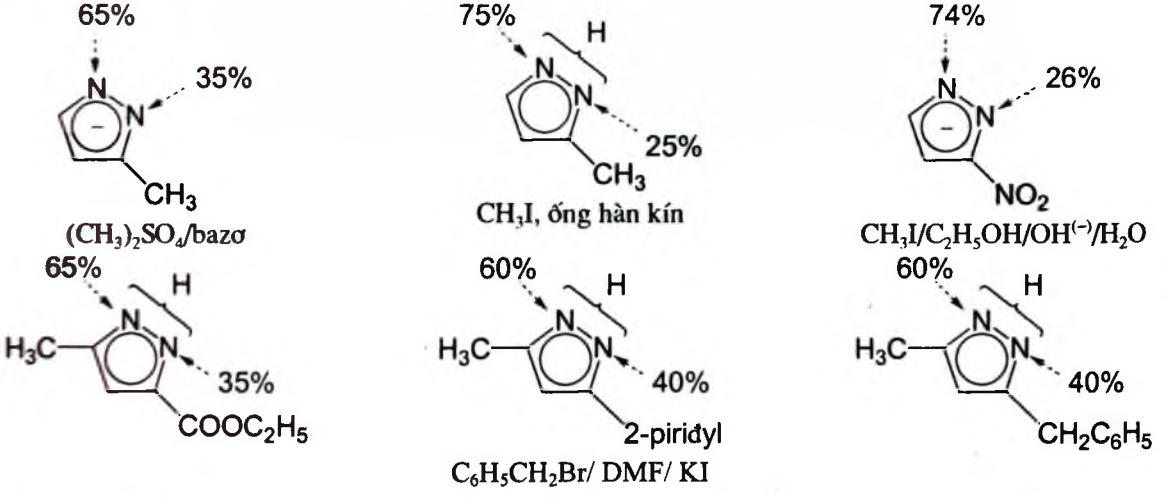
9.2.1.2 Phản ứng ankyl hoá

Phản ứng tạo muối azoli của 1,2-azole khó hơn 1,3-azole tương ứng. Hơn nữa, muối isoxazoli rất dễ tham gia mở vòng.

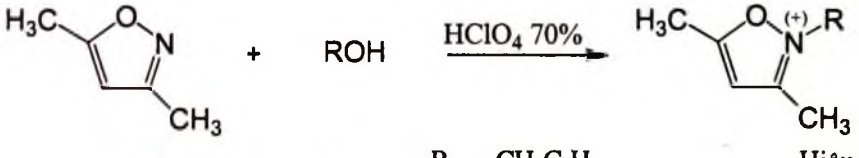
Để ankyl hóa ***pirazole*** có thể dùng ankyl halogenua, điankyl sunfat, triankyl phosphat, diazometan,... Các dẫn xuất thế "không đối xứng"của pirazole bị ankyl hóa luôn luôn cho 2 đồng phân *N*-ankylpirazole thường khó tiên đoán tỉ lệ của chúng:



Nói chung, tỉ lệ giữa hai sản phẩm đồng phân phụ thuộc tác nhân phản ứng, cấu trúc electron và kích thước của nhóm thế. Người ta đã xác định được tỉ lệ % hai sản phẩm trong một số trường hợp cụ thể như sau:



Mặc dù có tính bazơ yếu, ***isoxazole*** có thể bị ankyl hóa tạo thành muối isoxazoli bởi ankyl iođua hoặc điankyl sunfat. Muối isothiazoli chứa nhóm thế cồng kềnh ở nitrogen có thể được điều chế bằng cách cho isoxazole tác dụng với ancol có mặt axit percloric. Thí dụ:



R = $CH_2C_6H_5$ Hiệu suất = 29%

$C(CH_3)_3$ 57%

$CH(CH_3)C_6H_5$ 82%

Isothiazole cũng bị ankyl hóa một cách khó khăn, phải dùng diazometan hoặc đimetyl sunfat. *L.W. Deady* đã xác định tốc độ tương đối (ở dạng log k_{td}) của isothiazole và một số hợp chất có liên quan như sau:

Phản ứng với $(CH_3)_2SO_4$ ở 38°C

Hợp chất	log k_{td}
Isothiazole	-0,49
Isoxazole	-1,33
Oxazole	0,50
1-Metylpirazole	0,75
Piriđin-2-cacbonitrin	0

Phản ứng với CH_3I/DMSO ở 25°C

Hợp chất	log k_{td}
Thiazole	1,34
1-Metylimiđazole	3,11
Piriđin	2,66
Piriđin-2-cacbonitrin	0

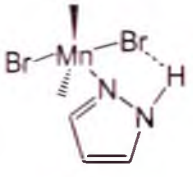
9.2.1.3 Phản ứng với ion kim loại. Sự tạo phức

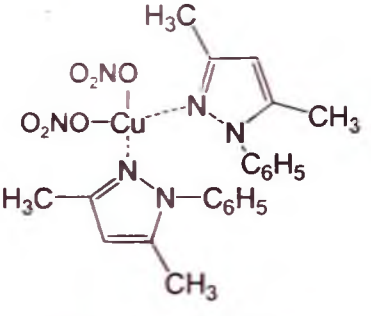
Sự xen phủ giữa orbitan *d* của kim loại và orbitan π của 1,2-azole có thể dẫn tới sự tạo phức. Mặc dù tính bazơ rất kém, các metyl- và phenylisoxazole có thể tạo phức với nhiều kim loại như đồng, bạc, kẽm, cađmi, coban, niken,...

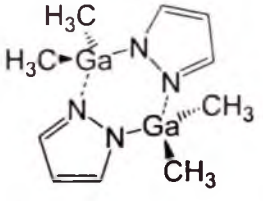
Isothiazole phản ứng với hexacacbonyl kim loại $M(CO)_6$ tạo phức ở nguyên tử nitrogen.

Tuy nhiên, có ý nghĩa quan trọng và được nghiên cứu nhiều là sự tạo phức của pirazole.

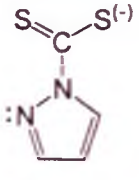
Các piazole ở dạng trung tính hay dạng anion đều là những ligan tốt để tạo phức với ion kim loại. Thí dụ:

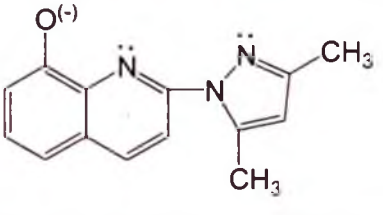




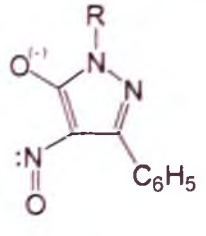


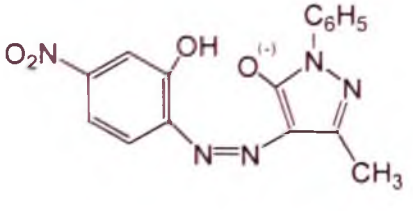
Các hợp chất chứa vòng piazole còn có thể là những ligan để tạo phức chelat. Thí dụ:

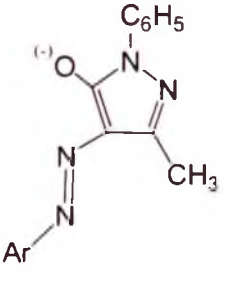




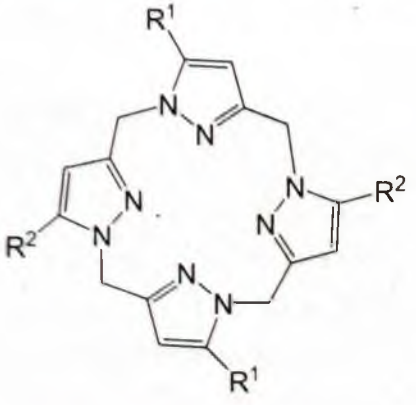
Ligan chứa nhóm nitroso dưới đây được dùng trong phân tích Cu(II), còn hai ligan chứa nhóm azo dùng trong nhuộm len (phức với crom) và nhuộm bông (phức với đồng):



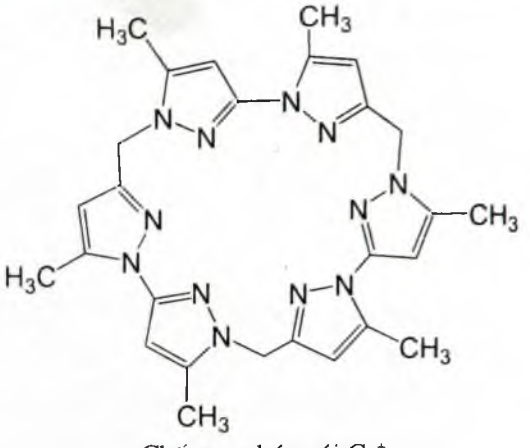




Các vòng lớn thuộc loại polipirazole nêu dưới đây là những chất tạo phức rất tốt:



Chất tạo phức với Hg^{2+}; Ag^{+}; Cd^{2+}



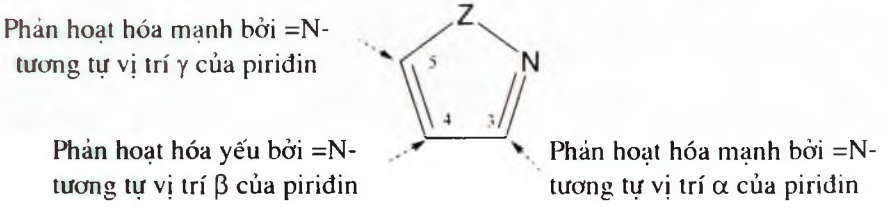
Chất tạo phức với Cs^{+}

9.2.2 Phản ứng của nguyên tử cacbon trong vòng với tác nhân electrophin

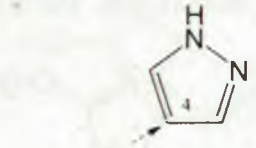
9.2.2.1 Khả năng phản ứng và hướng thế electrophin

Khả năng phản ứng và hướng thế electrophin của 1,2-azole cao hơn của piriđin, nhưng kém các dị vòng thơm năm cạnh chứa một dị tử tương ứng. Pirazole có khả năng phản ứng cao hơn isoxazole và isothiazole.

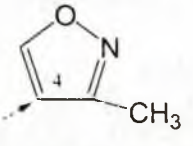
Hướng ưu tiên tấn công của các tác nhân electrophin vào vòng 1,2-azole có thể được dự báo theo sự phân tích sau:



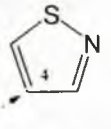
Ta suy ra hướng thế electrophin chủ yếu là vị trí 4. Điều này đã được thực nghiệm xác nhận. Thí dụ:



- $HNO_3/H_2SO_4/SO_3$/ 100°C
- H_2SO_4/SO_3/ 100°C



- $HNO_3/H_2SO_4/SO_3$/ 0 → 70°C
- HSO_3Cl/ 100°C

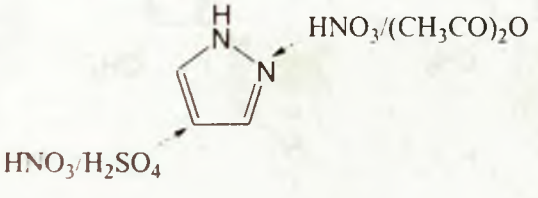


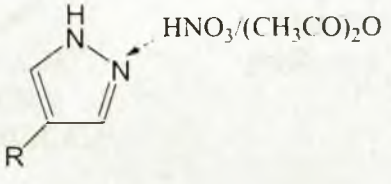
- HNO_3/H_2SO_4/ 230°C
- H_2SO_4/SO_3/ 100°C

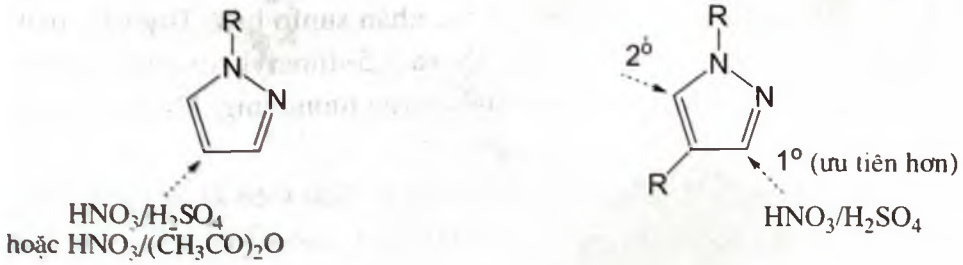
9.2.2.2 Phản ứng nitro hoá

Pirazole bền trong môi trường axit, ngay cả trong điều kiện nitro hoá cũng không bị mở vòng.

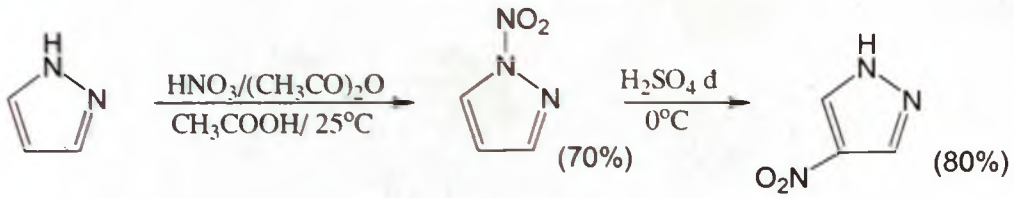
Hướng chính của phản ứng nitro hoá pirazole được mô tả như sau:





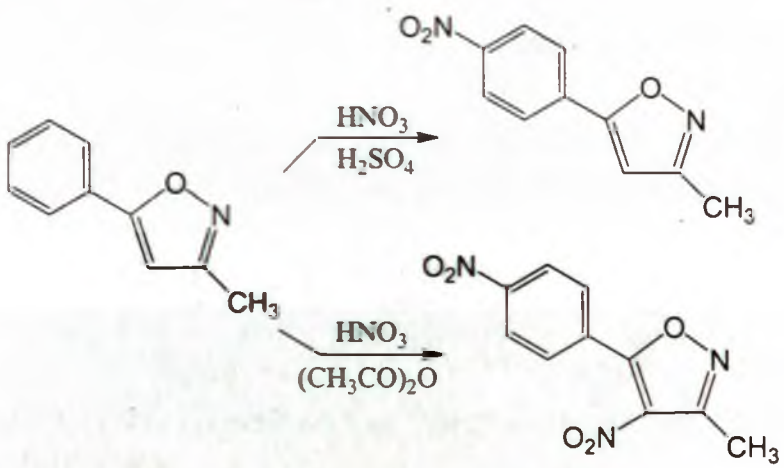


Thí dụ:

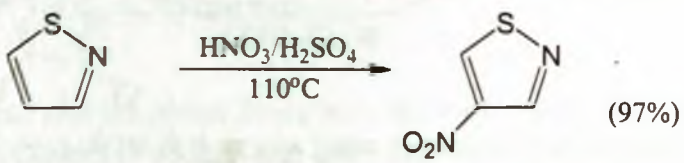


Isoxazole chưa thế bị nitro hóa trong điều kiện êm dịu (35 - 40°C) đạt hiệu suất rất thấp (chỉ 3,5%); trong khi đó 3,5-đimetylisoxazole bị nitro hóa bởi hỗn hợp nitro hóa (ở 100°C) cho 3,5-đimetyl-4-nitroisoxazole đạt hiệu suất cao (80%).

3-Metyl-5-phenylisoxazole bị nitro hóa cho các sản phẩm khác nhau tùy theo điều kiện phản ứng:



Isothiazole bị nitro hóa với hiệu suất cao và hầu như chỉ vào vị trí 4.



Isothiazole và các dẫn xuất monometyl của nó có khả năng phản ứng kém 3,5-đimetylisothiazole.

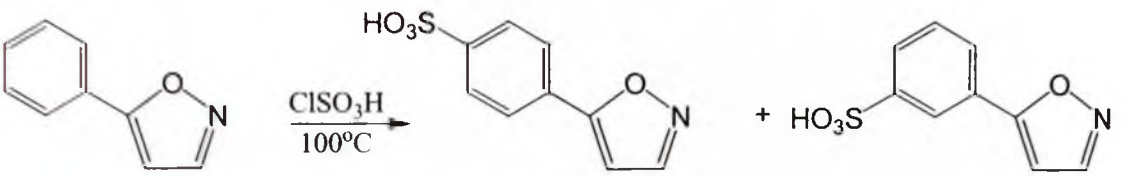
9.2.2.3 Phản ứng sunfo hoá

Sunfo hóa trực tiếp vòng **pirazole** là một phản ứng khó khăn vì tạo ra cation, do đó cần đun nóng kéo dài với oleum 20%. Nhóm $-SO_3H$ đi vào vị trí 4 của pirazole, 3(5)-metyl- và 3,5-đimetylpirazole. Nếu trong phân tử có nhóm phenyl, nhóm này cũng bị sunfo hóa.

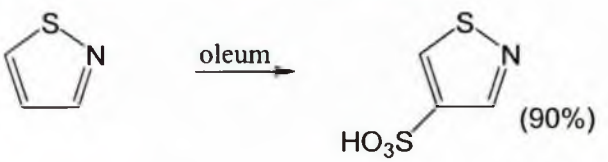
Vòng **isoxazole** khá bền đối với các tác nhân sunfo hóa. Tuy vậy, nếu đun nóng lâu với axit clorosunfonic thì 5-metyl-, 3-metyl- và 3,5-đimetylisoxazole sẽ được chuyển hóa thành hỗn hợp của axit sunfonic và sunfonyl clorua tương ứng; khi ấy phản ứng xảy ra ở vị trí 4.

Sunfo hóa isoxazole không nhóm thế đòi hỏi điều kiện khắc nghiệt (oleum 20%) mà axit isoxazole-4-sunfonic thu được cũng chỉ đạt hiệu suất 17%.

Trong trường hợp của 5-phenylisoxazole, phản ứng với axit clorosunfonic chỉ xảy ra ở vòng benzen:



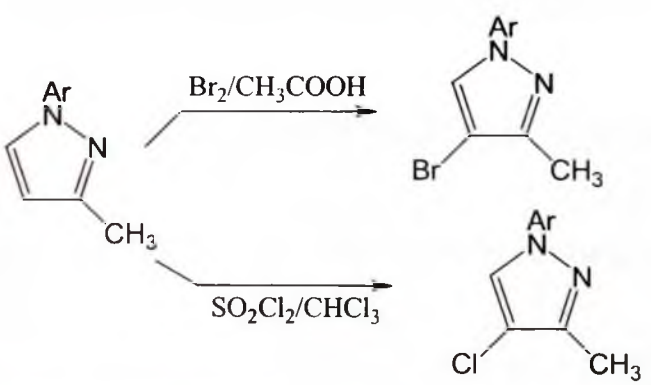
Isothiazole cũng bị sunfo hóa ở vị trí 4 bởi oleum:



9.2.2.4 Một số phản ứng khác

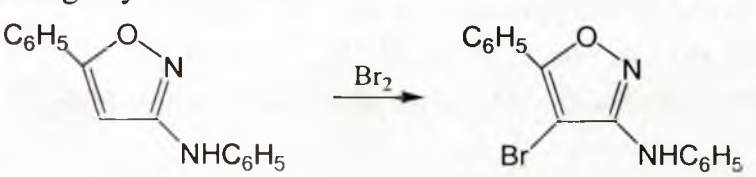
a) *Halogen hóa*

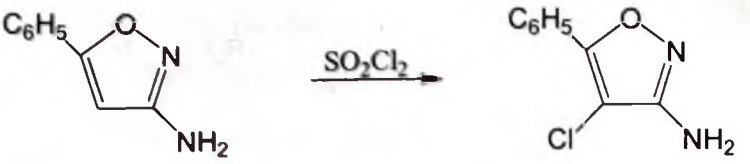
Phản ứng halogen hóa pirazole xảy ra ở vị trí 4. Brom trong cloroform hoặc trong axit axetic thường được dùng để brom hóa, còn sunfonyl clorua trong cloroform được dùng để clo hóa. Thí dụ:



Brom hóa và clo hóa isoxazole cũng xảy ra ở vị trí 4, song hiệu suất thường thấp. Đó là trường hợp isoxazole và các dẫn xuất 3-metyl-, 5-metyl- và 3,5-đimetyl của nó.

Trong trường hợp của 3- và 5-phenylisoxazole, các phản ứng với brom và clo vẫn ưu tiên xảy ra ở vị trí 4 của vòng isoxazole hơn ở vòng benzen. Nếu có mặt nhóm 3-anilino hoặc 3-amino, phản ứng xảy ra rất nhanh:

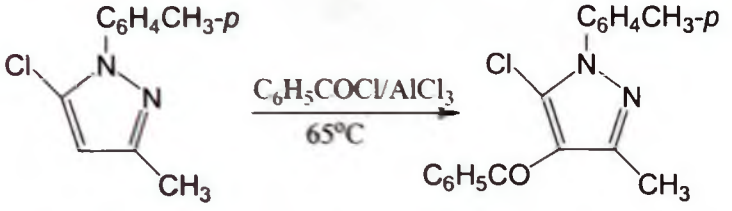


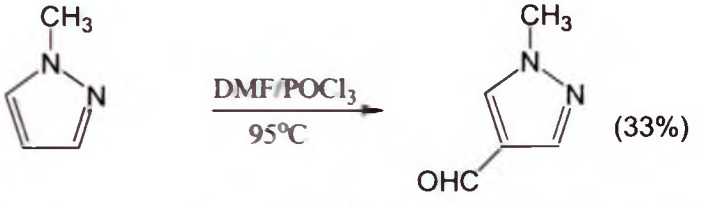


Tương tự isoxazole, phản ứng halogen hóa isothiazole thường cho hiệu suất thấp tuy cũng vẫn ưu tiên vào vị trí 4.

b) *Axyl hóa*

Chỉ các pirazole *N*-thế mới có khả năng tham gia phản ứng axyl hóa theo *Friedel-Crafts* và *Vilsmeier-Haack*. Thí dụ:





5-Amino-3-phenylisoxazole cũng có thể tham gia phản ứng *Vilsmeier-Haack* sinh ra andehit được dùng làm chất trung gian trong tổng hợp isoxazolopiriđin và isoxazolopirimiđin:

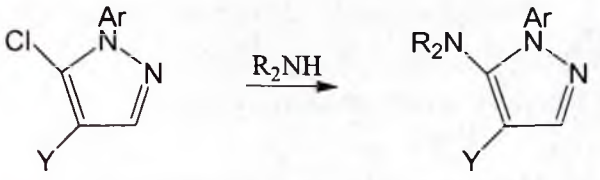
Đối với isothiazole, các cố gắng để thực hiện phản ứng *Friedel-Crafts* và *Vilsmeier-Haack* đều không thành công.

9.2.3 Phản ứng với tác nhân nucleophin

9.2.3.1 Pirazole

Tương tự imiđazole, nhờ có nhóm N–H biểu hiện tính axit yếu, pirazole tác dụng với bazơ mạnh sinh ra ion pirazolyl với cấu trúc đối xứng:

Tuy vậy, các phản ứng thế nucleophin nguyên tử hiđrogen ở cacbon hầu như không thể xảy ra. Ngay cả các halogenopirazole cũng không phản ứng với hiđrazin và natri aziđua. 5-Cloropirazole chứa nhóm thế hút electron ở vị trí 4 thì có thể phản ứng với amin bậc hai sinh ra dẫn xuất amino tương ứng:

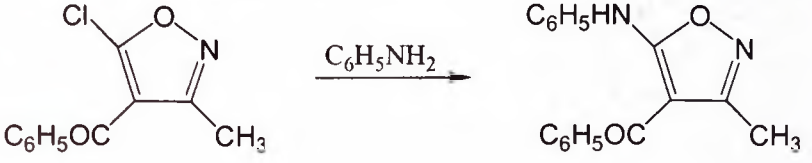


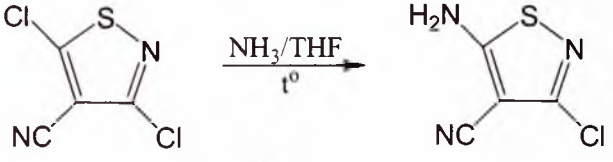
Tốc độ phản ứng giảm theo trình tự về Y như sau:

$$NO_2 > C_6H_5N_2 > C_6H_5CO >> Br >> H$$

9.2.3.2 Isoxazole và isothiazole

Tương tự pirazole, isoxazole và isothiazole nói chung không tác dụng với tác nhân nucleophin để thay thế hiđrogen ở cacbon. Tuy nhiên, một số dẫn xuất halogen của chúng có thể tham gia phản ứng thế halogen. Thí dụ:

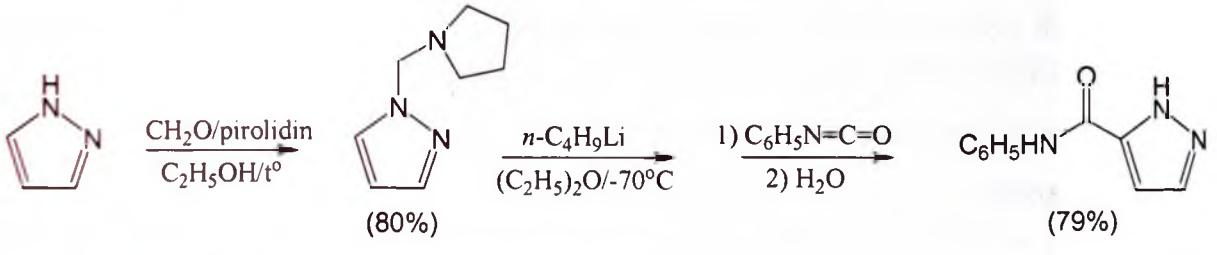




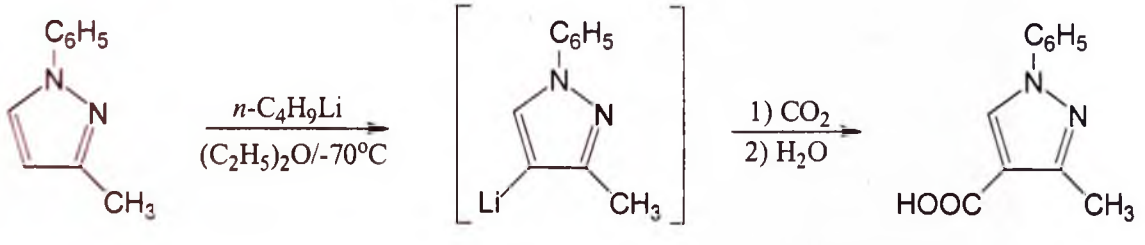
9.2.4 Phản ứng tạo thành và chuyển hoá dẫn xuất C-kim loại

9.2.4.1 Pirazole

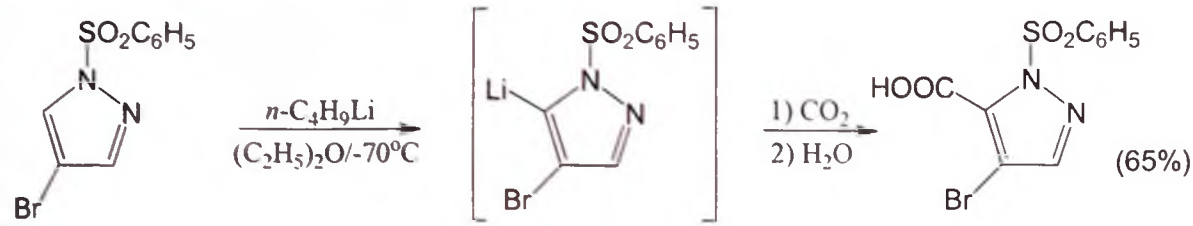
Phản ứng *C*-lithio hóa pirazole không chứa N–H tự do (đã được bảo vệ) xảy ra ở vị trí 5 khi có tác dụng của *n*-butyllithi. Nhóm bảo vệ có thể là phenylsunfonyl, metylsunfonyl, trimetylsilyletoximetyl, hiđroximetyl, piroliđin-1-ylmetyl,... Các dẫn xuất *C*-lithio sinh ra thường được chuyển hóa ngay, sau cùng là giải phóng nhóm bảo vệ. Thí dụ:



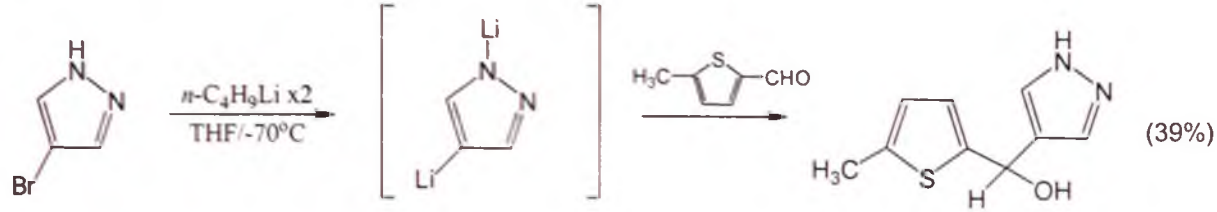
Trong nhiều trường hợp, dẫn xuất *C*-lithio được chuyển hóa thành axit cacboxylic tương ứng, nhờ phản ứng với CO_2. Thí dụ:



Lí thú là khi cho *n*-butyllithi tác dụng với 4-bromo-1-phenylsunfonylpirazole xảy ra phản ứng trao đổi Li/C^5-H chứ không phải Li/C^4-Br:

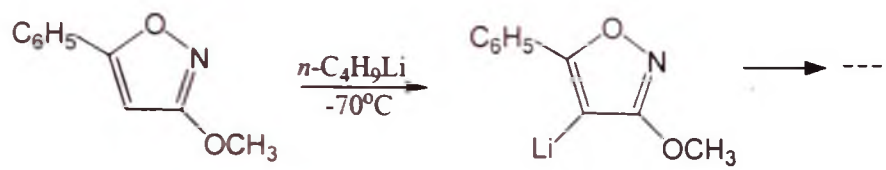


Sự trao đổi lithi/brom xảy ra khi cho 4-bromopirazole phản ứng với 2 đương lượng *n*-butyllithi sinh ra 1,4-đilithiopirazole, sản phẩm trung gian này sẽ tham gia chuyển hóa tiếp nữa ở C^4:

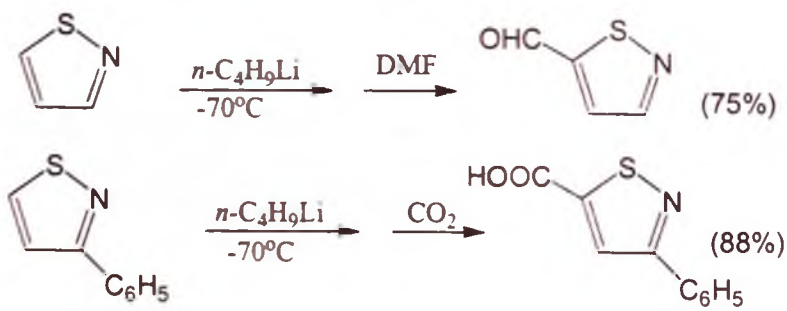


9.2.4.2 Isoxazole và isothiazole

Những cố gắng kim loại hóa isoxazole thường làm mở vòng, qua giai đoạn tách proton ở vị trí 3 hoặc vị trí 5. Tuy nhiên, nếu cả hai vị trí đó đã có nhóm thế, phản ứng lithio hóa sẽ xảy ra ở vị trí 4. Thí dụ:



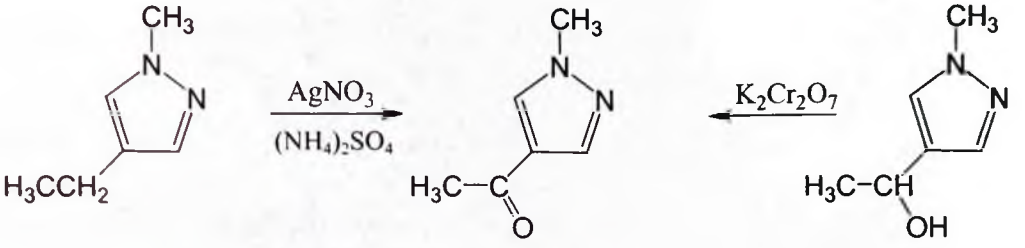
Isothiazole tham gia phản ứng C-lithio hóa ở vị trí 5:



9.2.5 Phản ứng của một số dẫn xuất thế

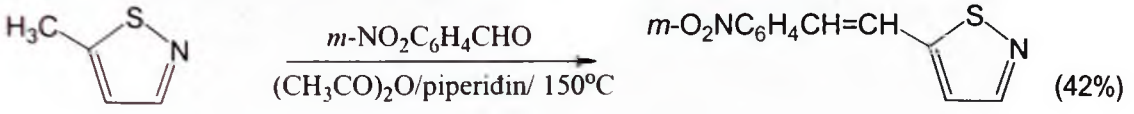
9.2.5.1 Ankyl-1,2-azole

Các ankylpirazole bị oxi hóa bởi $KMnO_4$ sinh ra axit cacboxylic. Bạc nitrat và amoni sunfat oxi hóa 4-etyl-1-metylpirazole thành xeton, song hiệu suất không cao bằng phản ứng oxi hóa ancol tương ứng bởi $K_2Cr_2O_7$:

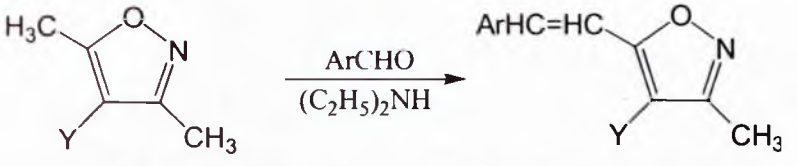


3-Metylisothiazole bị oxi hóa bởi CrO_3 cũng sinh ra axit cacboxylic.

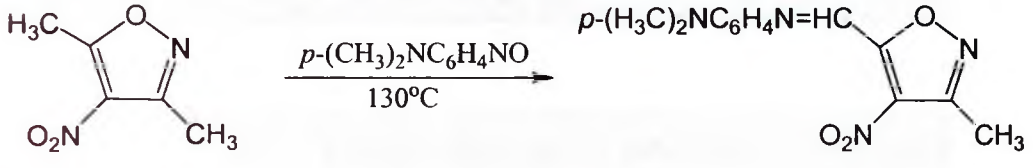
Các metylisothiazole nói chung không phản ứng với benzanđehit, song 5-metylisothiazole tác dụng với *m*-nitrobenzanđehit sinh ra dẫn xuất *m*-nitrostiryl:



5-Metylisoxazole cũng ngưng tụ với anđehit thơm, nhất là khi ở vị trí 4 có nhóm hút electron Y như NO_2, CN, CO,... Trường hợp các 4-Y-3,5-đimetylisoxazole, chỉ riêng nhóm 5-metyl tham gia phản ứng:



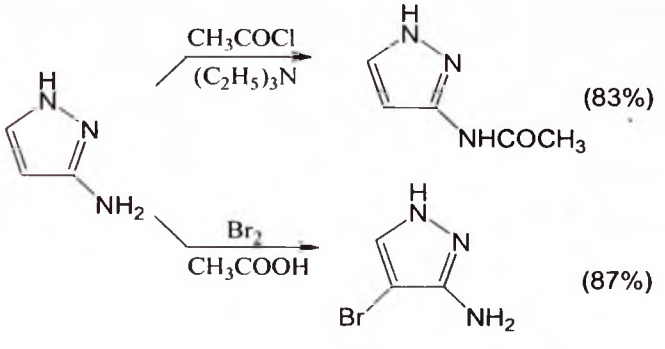
Nếu Y = NO_2, nhóm 5-CH_3 còn có thể ngưng tụ với *p*-nitrosođimetylanilin sinh ra azometin:



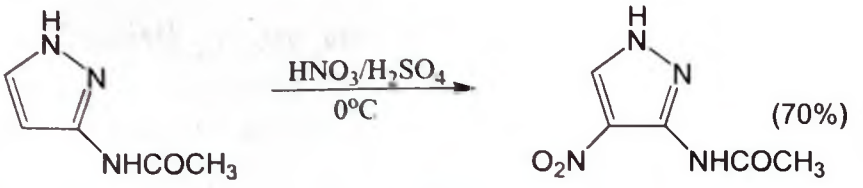
9.2.5.2 Amino-1,2-azole

Các amino-1,2-azole đều tồn tại dưới dạng amino.

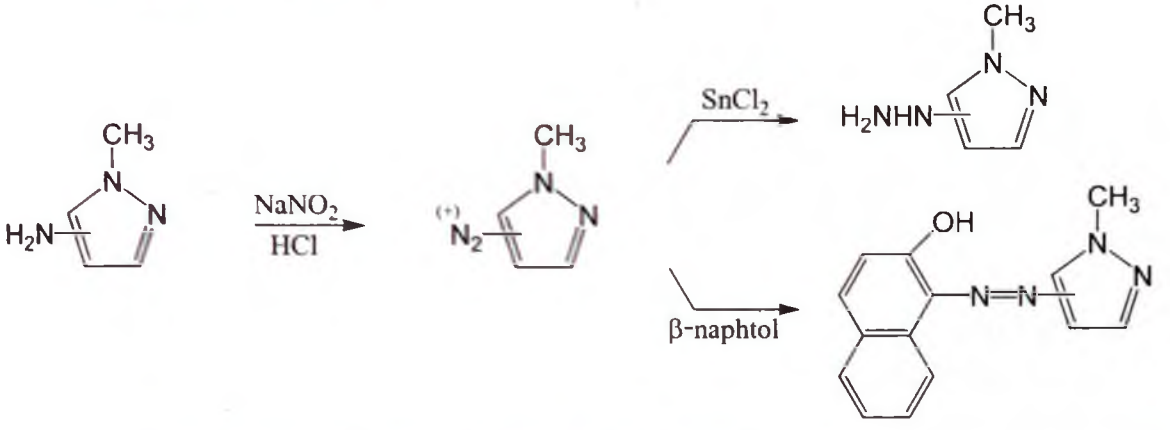
Aminopirazole có thể tác dụng với các tác nhân electrophin ở bốn vị trí: hai nguyên tử nitrogen của vòng, nhóm amino và vị trí 4 của vòng. Chẳng hạn 3(5)-aminopirazole có thể tham gia phản ứng axyl hóa ở nhóm amino và brom hóa ở vị trí 4:



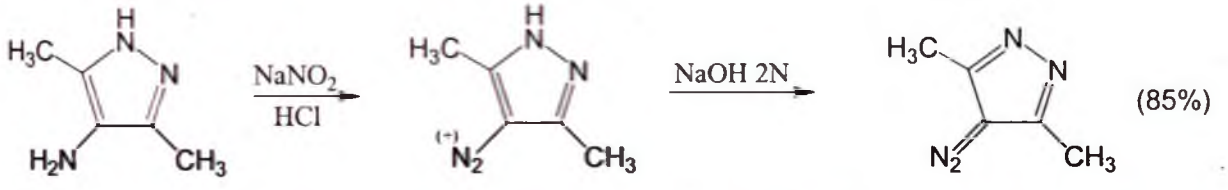
Dẫn xuất axylamino- thu được ở trên có thể tham gia nitro hóa cũng ở vị trí 4 ;



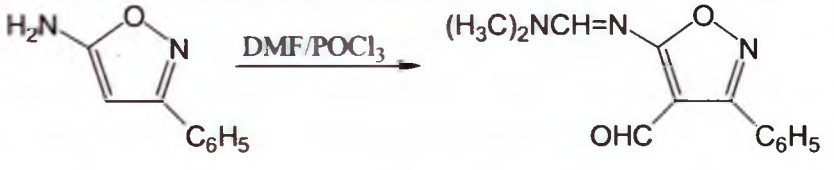
Các amino-1-ankylpirazole có thể bị điazo hóa sinh ra muối pirazolediazoni, chất trung gian để tổng hợp nhiều dẫn xuất khác của pirazole (cloro-, bromo-, xiano-, nitro-, hiđrazino-, phẩm azo,..). Thí dụ:



Trong trường hợp nhóm NH dị vòng còn tự do, ion điazoni sẽ tách proton tạo thành điazopirazole. Thí dụ:

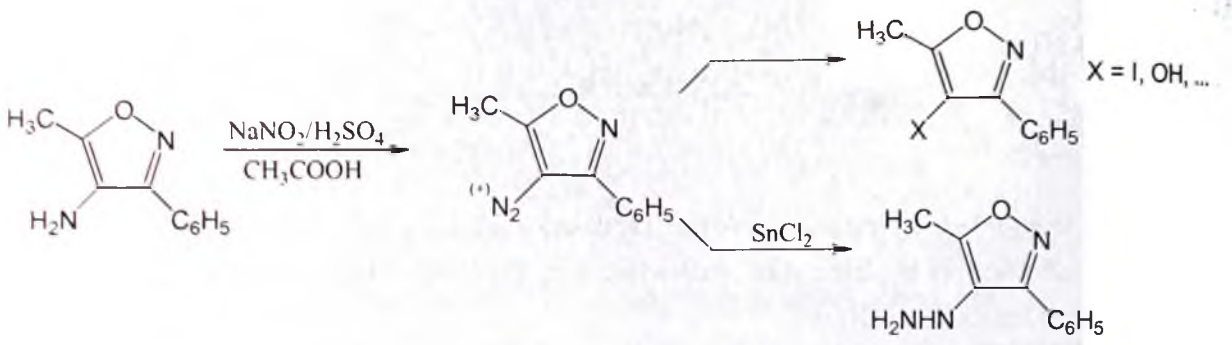


Các aminoisoxazole cũng tác dụng với các tác nhân electrophin. Chẳng hạn, 5-amino-3-phenylisoxazole tác dụng với $DMF/POCl_3$ theo sơ đồ phản ứng sau:



Phản ứng điazo hóa 5-aminoisoxazole được thực hiện bằng cách cho tác dụng với isopentyl nitrit; ion điazoni sinh ra có thể bị phân tích cho gốc isoxazol-5-yl, gốc này đime hóa hoặc tác dụng với I_2 cho dẫn xuất 5-iođo hoặc tác dụng với ArH cho dẫn xuất 5-aryl, v.v...

Điazo hóa 4-amino-5-metyl-3-phenylisoxazole bằng $NaNO_2/H_2SO_4$ được thực hiện trong axit axetic có chứa axit nitrosylsunfuric. Ion điazoni sinh ra có thể được chuyển hóa thành các dẫn xuất thế ở vị trí số 4 như hiđroxi-, iođo-, hiđrazino-, v.v...



Cả ba đồng phân aminoisothiazole đều có thể điazo hóa; muối diazoni sinh ra tham gia các phản ứng bình thường như phản ứng *Sandmeyer* (tạo thành haloisothiazole), phản ứng ghép (tạo ra hợp chất azo), v.v...

5-Amino-4-cacboxi-3-metylisothiazole ngưng tụ với anđehit thơm tạo thành azometin, còn 5-amino-3-metylisothiazole có thể tham gia phản ứng *Skraup*, tuy chỉ đạt hiệu suất thấp.

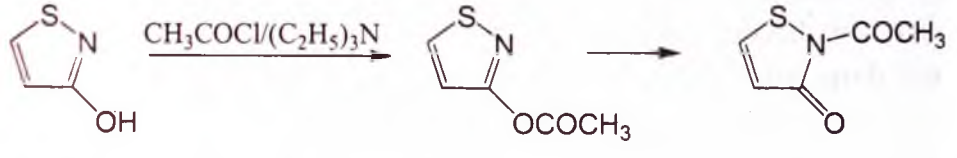
9.2.5.3 Hiđroxi-1,2-azole

Nếu như các amino-1,2-azole đều tồn tại dưới dạng amino thì các hiđroxi-1,2-azole có thể tồn tại chủ yếu ở dạng hiđroxi hoặc dạng oxo tùy theo trước hết là vị trí của nhóm OH, sau đến dung môi và bản chất của nhóm thế trong dị vòng.

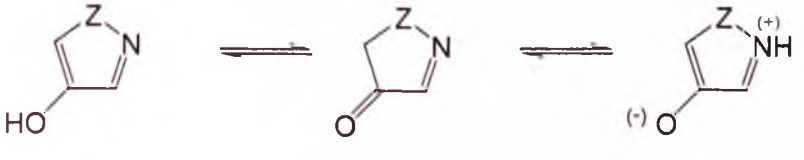
Các dẫn xuất 3-hiđroxi có cân bằng tautome:

Dạng hiđroxi Dạng oxo

1-Ankyl-3-hiđroxipirazole trong xiclohexan, cloroform,... tồn tại ở dạng hiđroxi, trừ dung dịch nước tồn tại ở hai dạng hiđroxi và oxo. 3-Hiđroxiisoxazole trong xiclohexan, cloroform và cả trong nước, đều tồn tại chủ yếu ở dạng hiđroxi, còn 3-hiđroxiisothiazole trong dung môi kém phân cực thậm chí trong metanol chỉ ở dạng hiđroxi. Axetyl clorua/trietyl amin tác dụng với 3-hiđroxiisothiazole sinh ra dẫn xuất 3-axetoxi-. Khi để lâu, dẫn xuất này chuyển vị thành *N*-axetylisothiazolin-3-on :

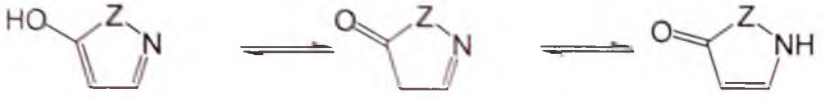


Các 4-hiđroxi-1,2-azole có thể tồn tại ở hai dạng tautome và một dạng lưỡng cực:



Tuy vậy, mọi chứng cứ đều cho thấy dạng chủ yếu là dẫn xuất 4-hiđroxi. 4-Hiđroxipirazole là hợp chất lưỡng tính có thể tạo muối với bazơ cũng như với axit. 4-Hiđroxiisoxazole tác dụng với ankanol cho dẫn xuất ankoxi.

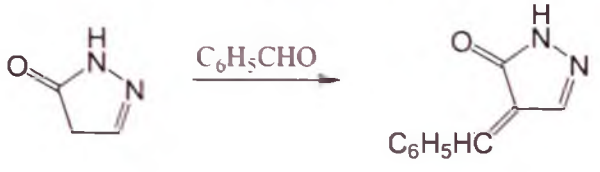
Các 5-hiđroxi-1,2-azole có ba dạng tautome không mang điện tích, trong đó có hai dạng oxo:

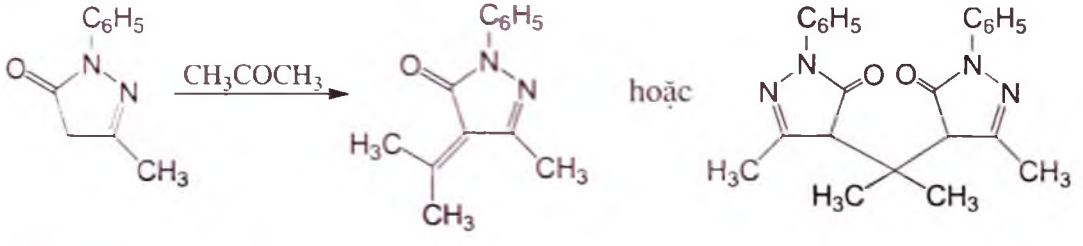


Dạng hiđroxi Dạng 4*H*-oxo Dạng 2*H*-oxo

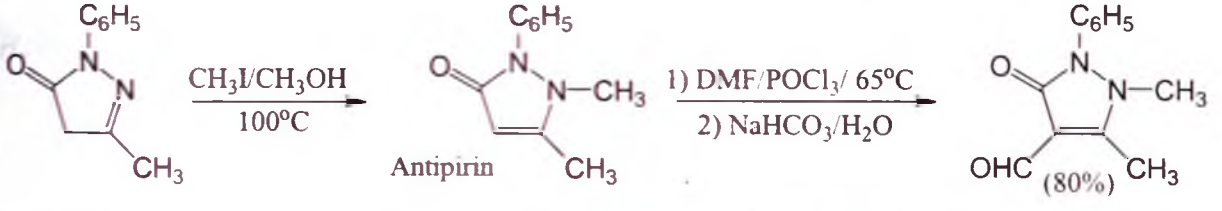
Cân bằng trên thường lệch hẳn về phía các dạng oxo.

Do ảnh hưởng của nhóm oxo (vị trí 5) nhóm metylen (vị trí 4) trở nên linh động, do đó dạng oxo của 5-hiđroxipirazole có thể ngưng tụ với anđehit và xeton. Thí dụ:



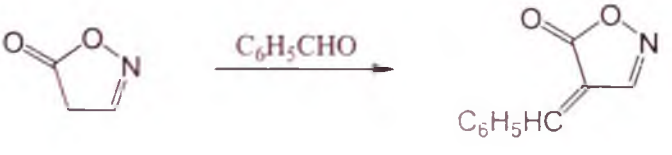


Chính dạng oxo của 5-hiđroxi-3-metyl-1-phenylpirazole tham gia phản ứng metyl hóa ở N^2 rồi sau đó có thể formyl hóa ở C^4 :



Antipirin (80%)

5-Hiđroxiisoxazole (ở dạng oxo là isoxazolin-5-on) cũng tác dụng với anđehit và xeton cho sản phẩm ngưng tụ. Thí dụ:



9.3 TỔNG HỢP CÁC AZOLE

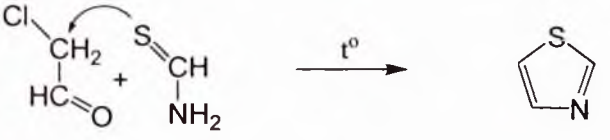
9.3.1 Tổng hợp 1,3-azole

9.3.1.1 Các phương pháp tổng hợp chung

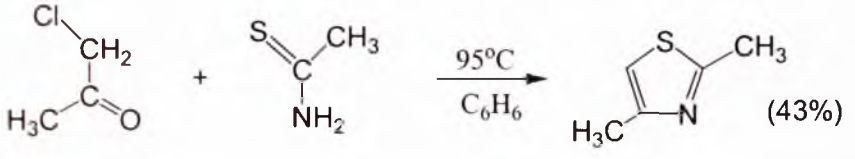
a) *Đi từ hợp chất α-halocacbonyl và hợp chất mang nhóm −NHC(=Z)− (Z = N, O hoặc S)*

• Trong tổng hợp **thiazole**, đây là phương pháp đặc biệt quan trọng và được gọi là tổng hợp *Hantzsch*. Tác nhân mang nhóm −NHC(=S)− thường là thioamit.

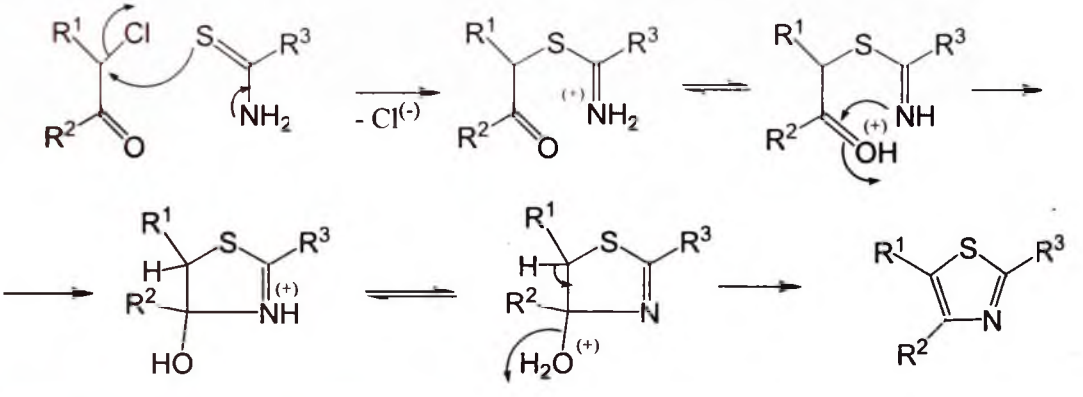
Thiazole không nhóm thế sinh ra khi ngưng tụ cloraxetanđehit với thioformamit:



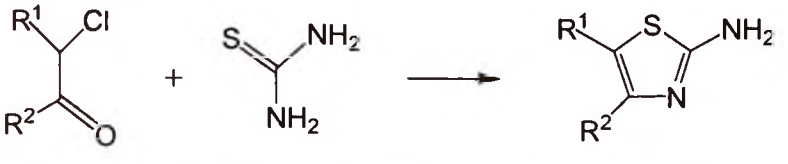
Phản ứng chỉ đạt hiệu suất thấp vì thioformamit không bền. Các đồng đẳng của thioformamit bền vững hơn, phản ứng chỉ cần điều kiện êm dịu và cho hiệu suất cao hơn. Thí dụ:



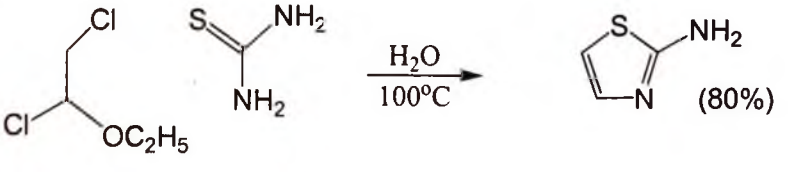
Cơ chế của tổng hợp *Hantzsch* được biểu diễn bằng sơ đồ sau:

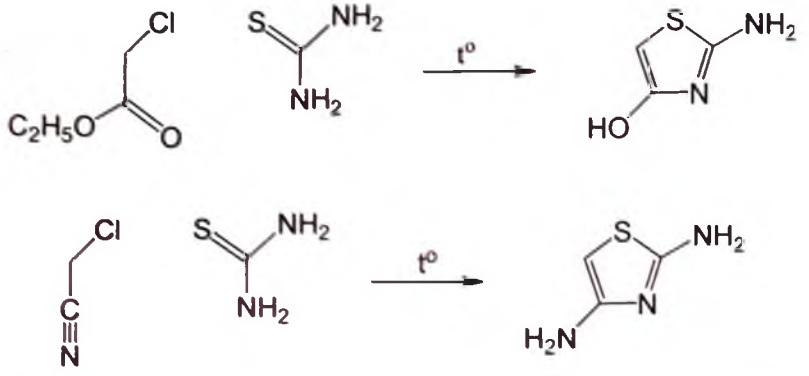


Trong phản ứng trên, nếu thay thioformamit bằng thioure sẽ thu được 2-aminothiazole:

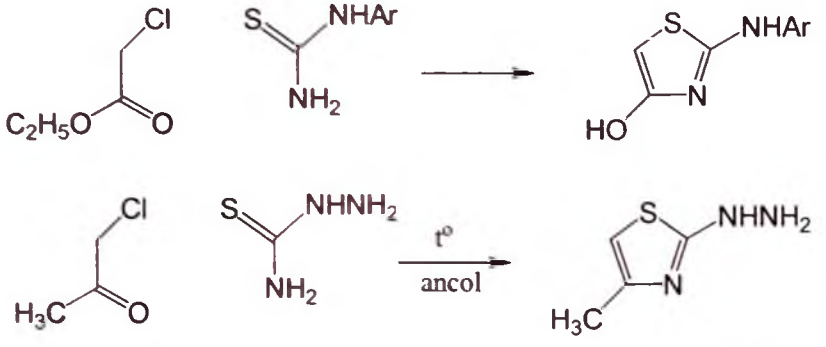


Trong trường hợp này, có thể thay hợp chất α-clorocacbonyl bằng 1,2-đicloroetyl etyl ete, etyl cloraxetat, α-cloroaxetonitrin,...

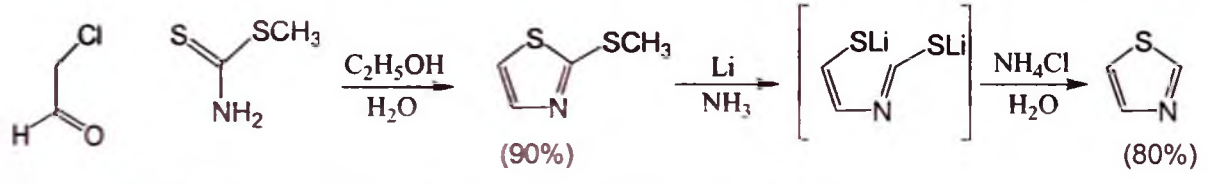




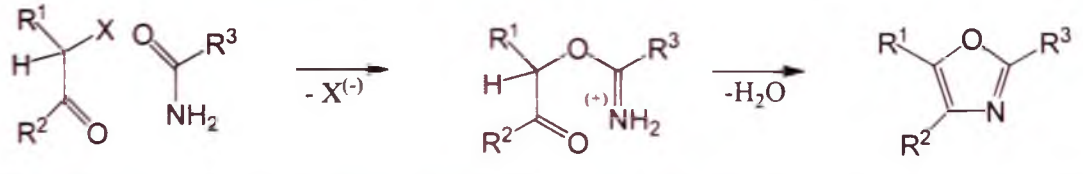
Khi dùng dẫn xuất của thioure H_2N-CS-NHR (R = ankyl, aryl, amino,..) sẽ thu được dẫn xuất 2-NHR của thiazole. Thí dụ:



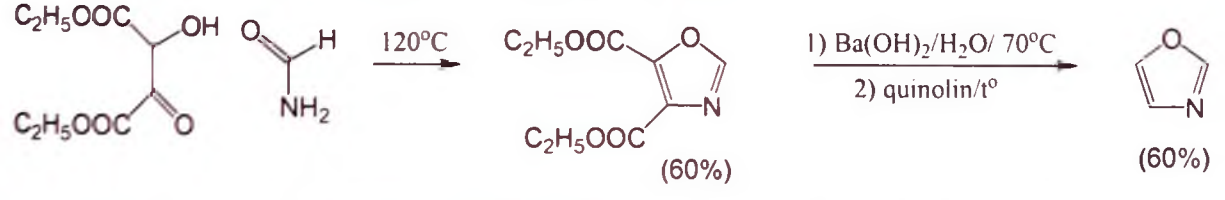
Đáng chú ý là metyl đithiocacbamat tác dụng với cloraxetanđehit trong môi trường rượu–nước sinh ra 2-(metylsunfanyl)thiazole với hiệu suất cao; sản phẩm này bị khử bằng Li/NH_3 lỏng sinh ra thiazole với hiệu suất cũng khá cao:



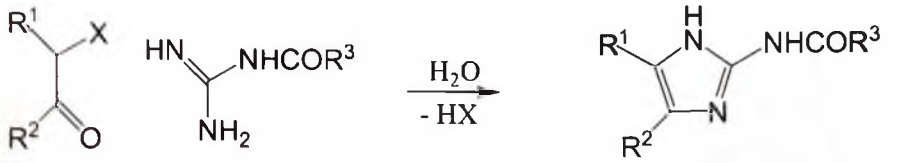
• Phương pháp tổng hợp **oxazole** mang tên *Blümlein-Lewy* tương tự tổng hợp *Hantzsch* ở trên đối với thiazole, song thioamit được thay thế bằng amit:



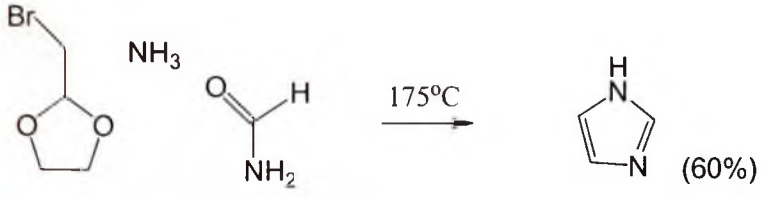
Bản thân oxazole được điều chế từ đieste của nó, đến lượt đieste này lại được điều chế từ 2-hiđroxi xeton và formamit theo sơ đồ dưới đây:



• Để tổng hợp **2-(axylamino)imiđazole** có thể cho dẫn xuất của guaniđin tác dụng với α-halo xeton:

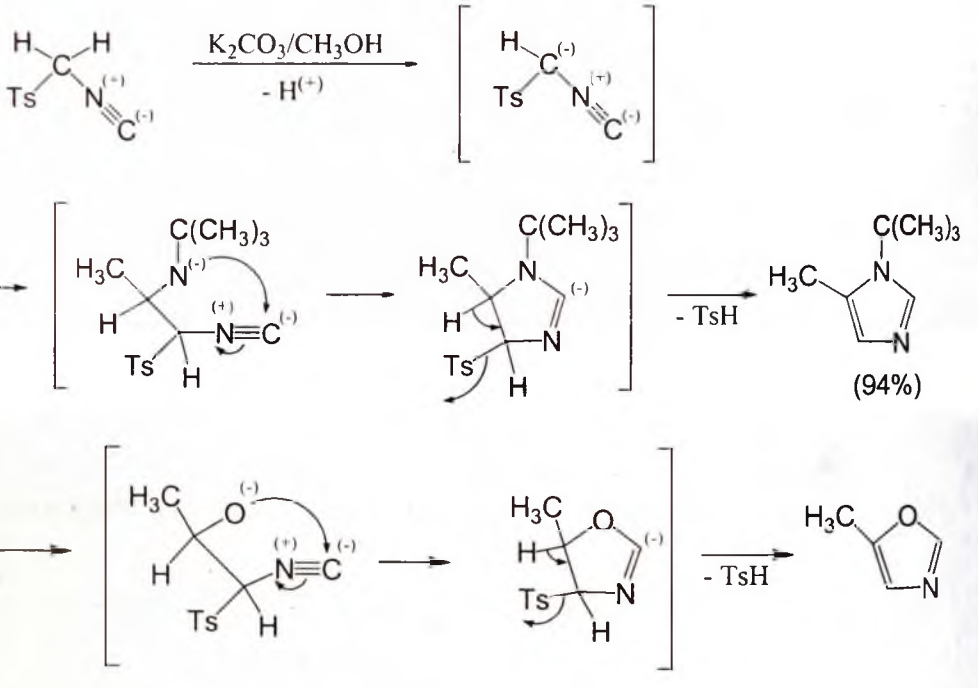


Bản thân imiđazole có thể được điều chế từ etylen axetal của bromoetanal và formamit cùng với amoniac:

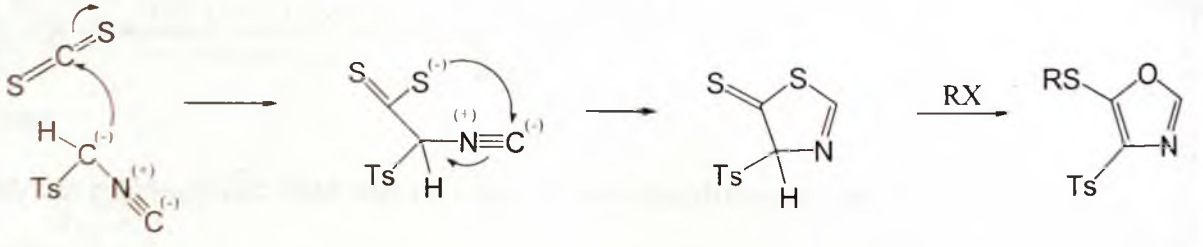


b) *Đi từ isoxianua*

Các isoxianua, chẳng hạn tosylmetyl isoxianua (TOSMIC) có đặc tính là cộng vào imin hoặc anđehit có mặt cacbonat kiềm thoạt tiên tạo ra một sản phẩm cộng; khi đun nóng sản phẩm này tách đi một phân tử toluensunfinat tạo thành imiđazole (từ imin) hoặc oxazole (từ anđehit):



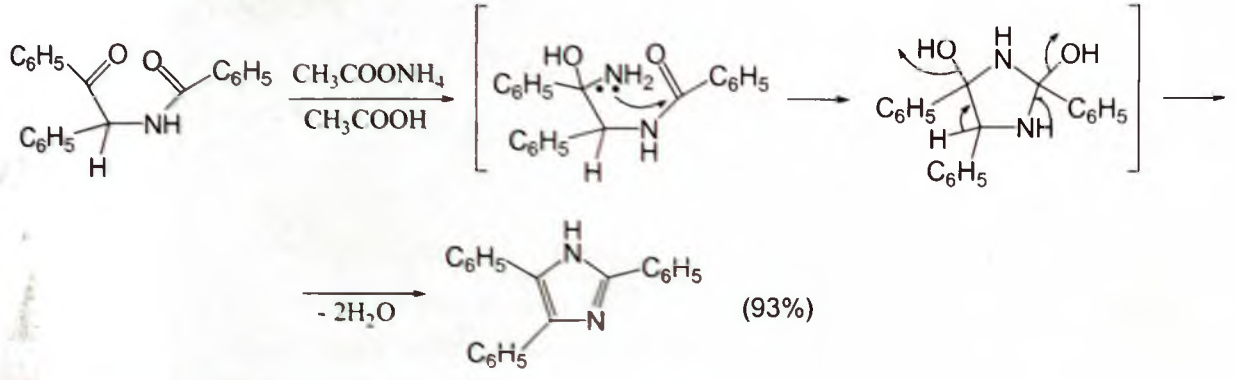
Trong trường hợp TOSMIC tác dụng với cacbon đisunfua ở điều kiện tương tự trên, sau khi axit hóa và cho thêm ankyl halogenua sẽ sinh ra 4-tosyl-5-ankylsunfanyl-1,3-thiazole :



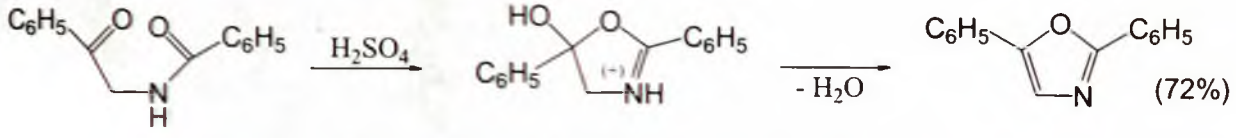
c) *Đi từ α-axylamino xeton*

Về nguyên tắc, phương pháp này tương tự phương pháp *Paal-Knorr* tổng hợp dị vòng năm cạnh chứa một dị tử (đi từ hợp chất 1,4- đicacbonyl).

Để tổng hợp **imiđazole**, người ta đun nóng α-axylamino xeton với amoni axetat trong axit axetic. Thí dụ:

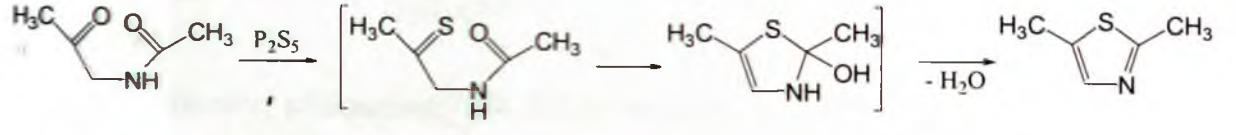


Để tổng hợp **oxazole** từ α-axylamino xeton, người ta thực hiện phản ứng trong axit sunfuric hoặc axit clohiđric (có thể dùng PCl_5, $COCl_2$, HF,...). Phương pháp này bây giờ mang tên *tổng hợp Robinson-Gabriel*. Thí dụ:

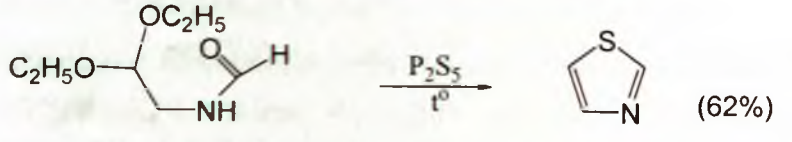


Cũng bằng phương pháp này có thể tổng hợp 5-ankoxioxazole và 5-điankylaminooxazole.

Để tổng hợp thiazole, người ta đun nóng α-axylamino xeton với P_2S_5. Phương pháp này được gọi là *tổng hợp Gabriel*, chỉ hạn chế trong việc tổng hợp ankyl- hoặc aryl- hoặc ankoxi- ở các vị trí 2-, 5- hoặc 2,5- của thiazole. Thí dụ:

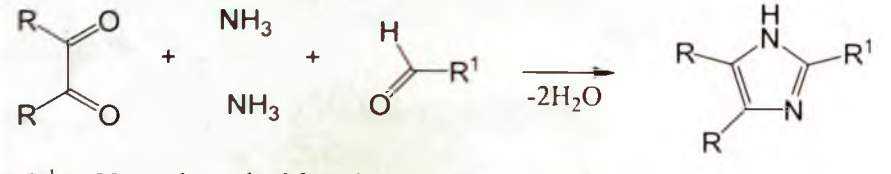


Bản thân **thiazole** được tổng hợp từ formylaminoaxetal và P_2S_5:

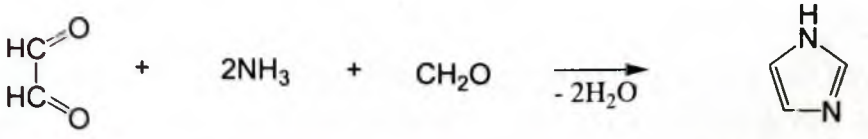


9.3.1.2 Các phương pháp tổng hợp riêng imiđazole

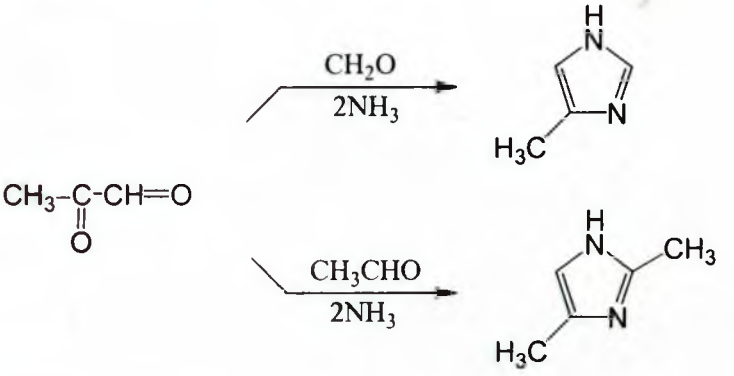
a) *Đi từ hợp chất α-đicacbonyl, amoniac và anđehit*



Nếu R = R^1 = H ta được imiđazole:

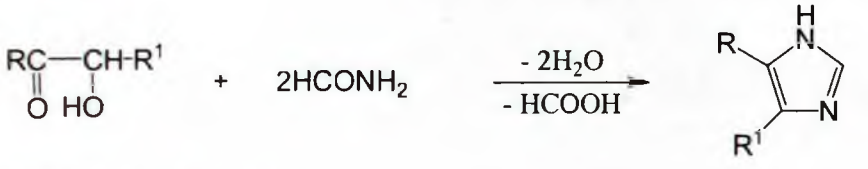


Khi dùng hợp chất α-đicacbonyl là piruvanđehit, sản phẩm thu được là 4-metyl-imiđazole. Thí dụ:

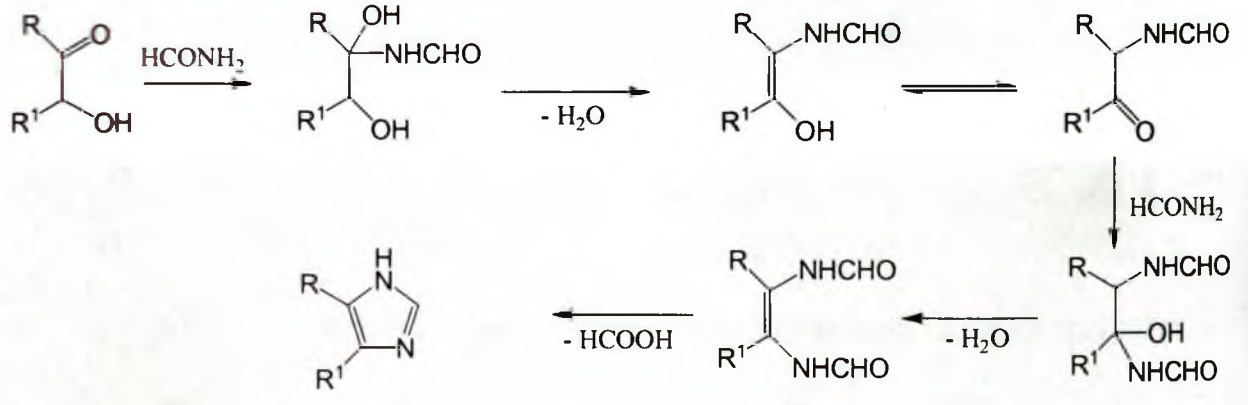


b) *Đi từ α-hiđroxi xeton*

α-Hiđroxi xeton tác dụng với formamit sinh ra imiđazole không có nhóm thế ở vị trí 2. Đó là *tổng hợp Bredereck:*

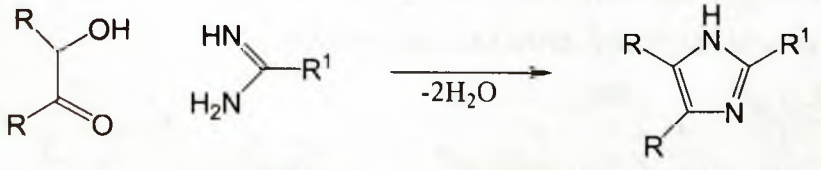


Cơ chế phản ứng có thể như sau:

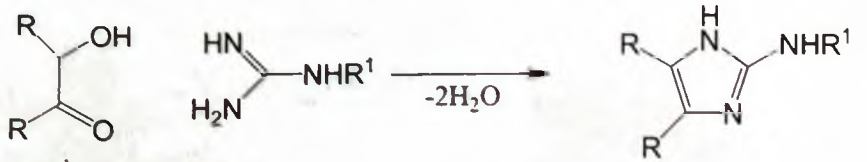


Người ta có thể thay α-hiđroxi xeton bằng α-amino hoặc α-halogeno xeton.

Nếu cho α-hiđroxi xeton tác dụng với amiđin $RC(=NH)NH_2$ hoặc guaniđin $RNHC(=NH)NH_2$, ta sẽ thu được imiđazole có nhóm thế R hoặc RNH ở vị trí 2:

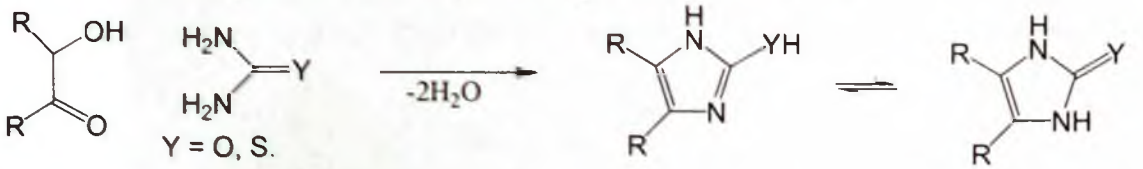


R^1 = H, ankyl, aryl.



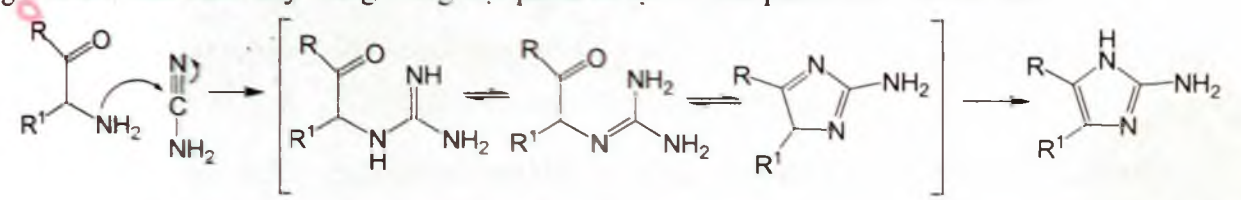
R^1 = H, ankyl, aryl.

Nếu tác nhân chứa nitrogen là ure hoặc thioure, sẽ thu được imiđazole-2-ol và imiđazole-2-thiol ở trạng thái cân bằng với dạng tautome tương ứng:

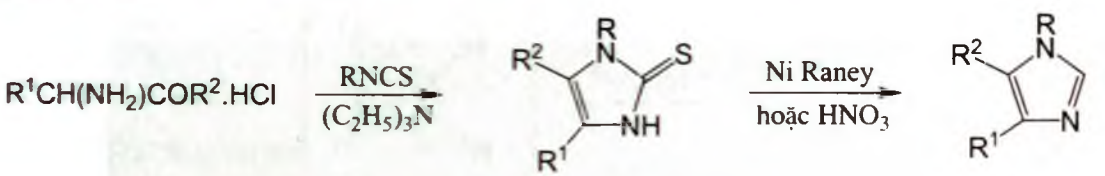


c) *Đi từ α-amino xeton và xianamit*

Phản ứng giữa α-amino xeton và xianamit sinh ra 2-aminoimiđazole. Trong phản ứng này, nhóm amino của α-aminoxeton cộng vào nhóm CN của xianamit sinh ra dẫn xuất của guaniđin, dẫn xuất này đóng vòng nội phân tử tạo ra sản phẩm theo sơ đồ sau :



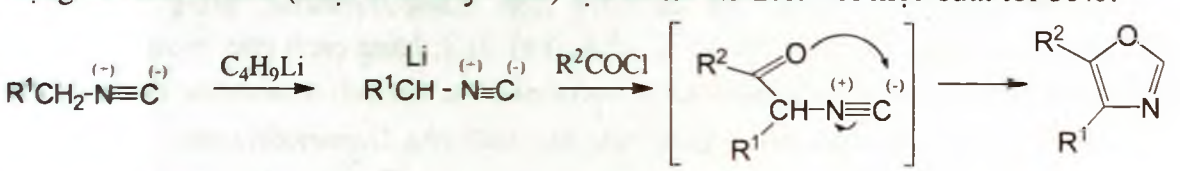
Có thể thay thế xianamit bằng các tác nhân khác như xianat, thioxianat, isothioxianat,.... Chẳng hạn, α-amino xeton tác dụng với ankyl thioxianat sinh ra 1-ankylimiđazole-2(3*H*)-thion; sản phẩm này có thể được chuyển hóa thành **1-ankylimiđazole:**



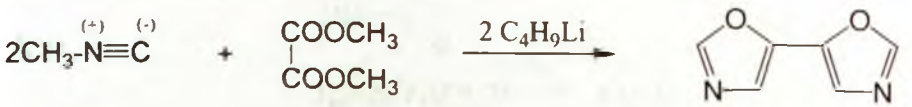
9.3.1.3 Các phương pháp tổng hợp riêng oxazole

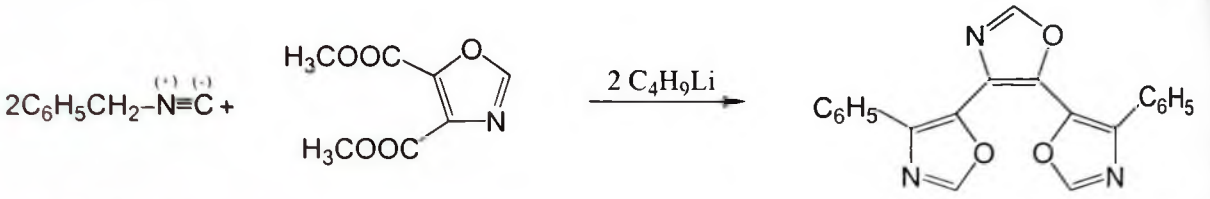
a) *Đi từ isoxanua α-lithio hóa và dẫn xuất của axit RCOX*

Isoxianua đã α-lithio hóa bằng butyllithi (hoặc α-kalio hóa bằng kali *tert*-butoxit) tác dụng với clorua axit (hoặc este hay amit) tạo thành oxazole với hiệu suất tới 80%:



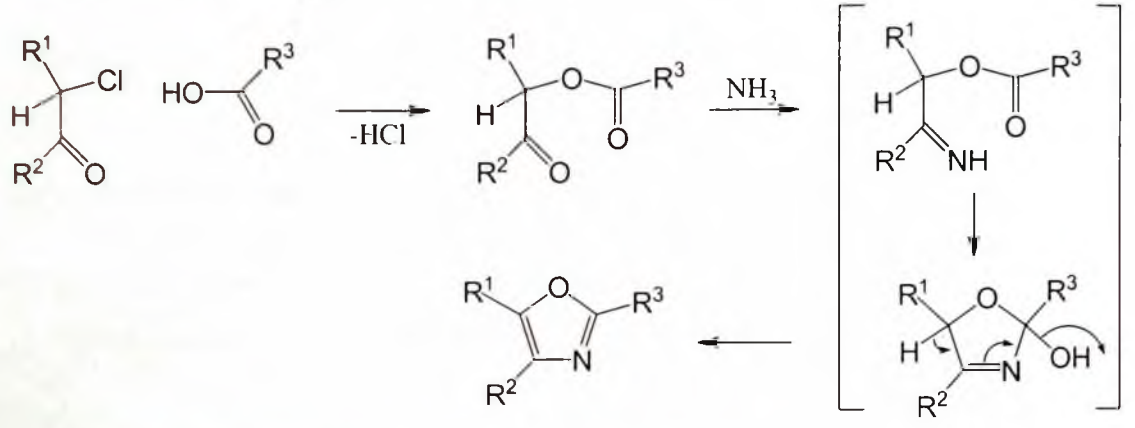
Bằng phương pháp này, không những điều chế được oxazole mà còn điều chế bioxazole và polioxazole. Thí dụ:





b) *Đi từ α-axyloxi xeton và amoniac*

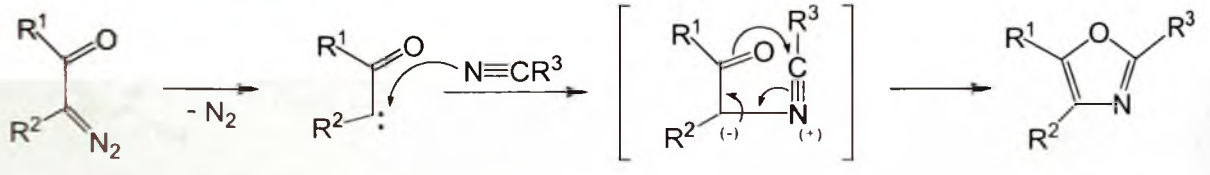
Cho amoniac tác dụng với α-axyloxi xeton sinh ra từ α-halo xeton và muối của axit béo, imin tạo thành sẽ đóng vòng nucleophin rồi tách nước cho ta oxazole:



Phương pháp này mang tính tổng quát, chỉ bị hạn chế bởi khó kiếm xeto este, nhất là este format.

c) *Đi từ hợp chất α-điazo cacbonyl và nitrin*

Khi có mặt chất xúc tác, α-điazo xeton hoặc este sinh ra cacben hoặc cacbenoit, sau đó cacben phản ứng với nitrin tạo thành oxazole:



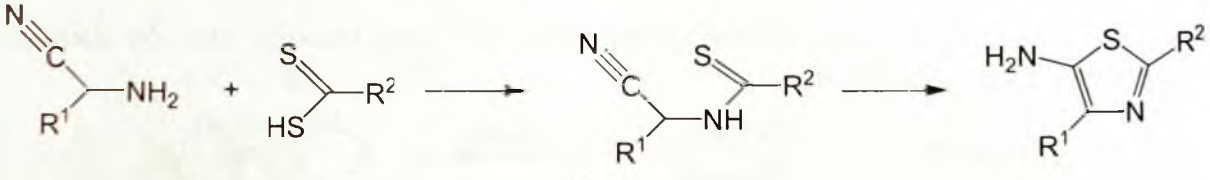
Cơ chế của phản ứng chưa hoàn toàn rõ ràng.

9.3.1.4 Các phương pháp tổng hợp riêng thiazole

a) *Đi từ α-amino nitrin*

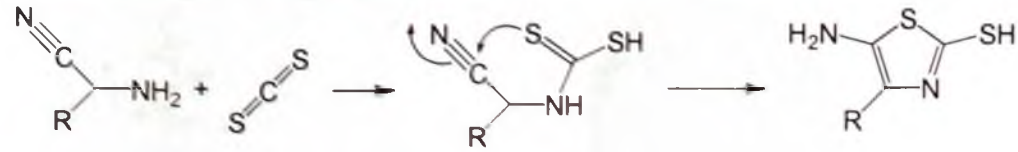
Phương pháp này, được gọi là *tổng hợp Cook-Heilbron*, dùng để điều chế 5-aminothiazole chứa các nhóm thế khác nhau ở vị trí 2, bằng cách cho α-amino nitrin tác dụng với muối hoặc este của đithioaxit, cacbon disunfua, cacbon oxisunfua, isothioxianat:

• *Muối và este của đithioaxit*: Tổng hợp dẫn xuất của 2-aminothiazole

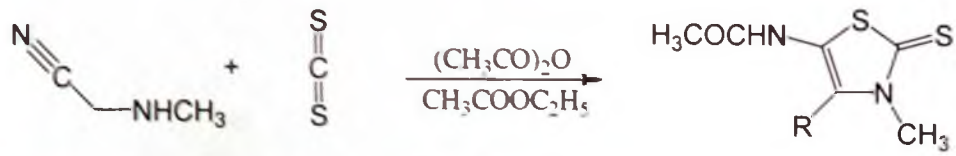


$R^1 = C_6H_5, C_2H_5OCO, C_6H_5OCO,.....$ $R^2 = H, C_6H_5CH_2,...$

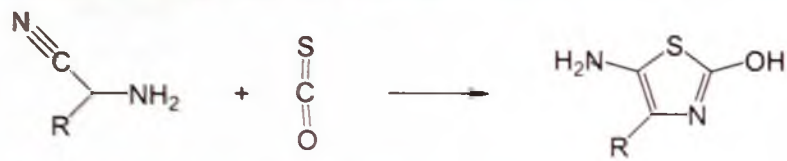
• *Cacbon đisunfua*: Tổng hợp dẫn xuất của 5-amino-2-sunfanylthiazole



Phản ứng tương tự giữa (metylamino)axetonitrin và cacbon đisunfua cho 3-metylthiazolin-2-thion:

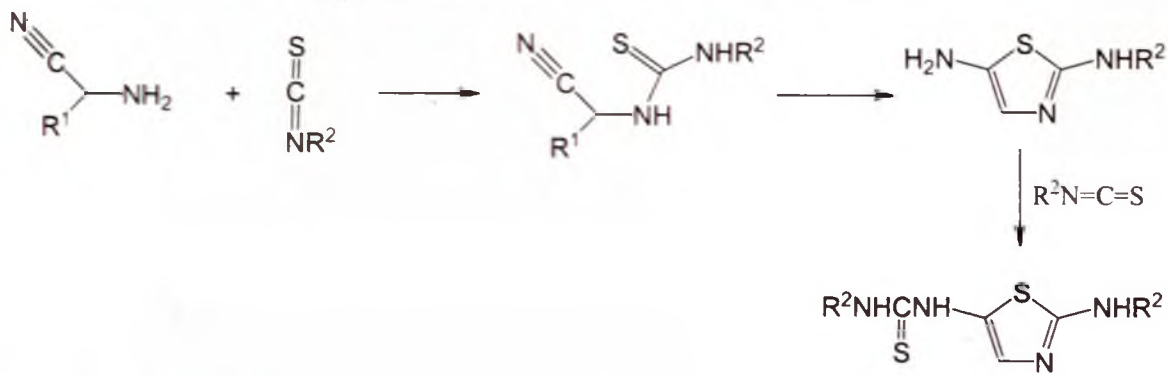


• *Cacbon oxisunfua*: Tổng hợp dẫn xuất của 5-amino-2-hiđroxithiazole



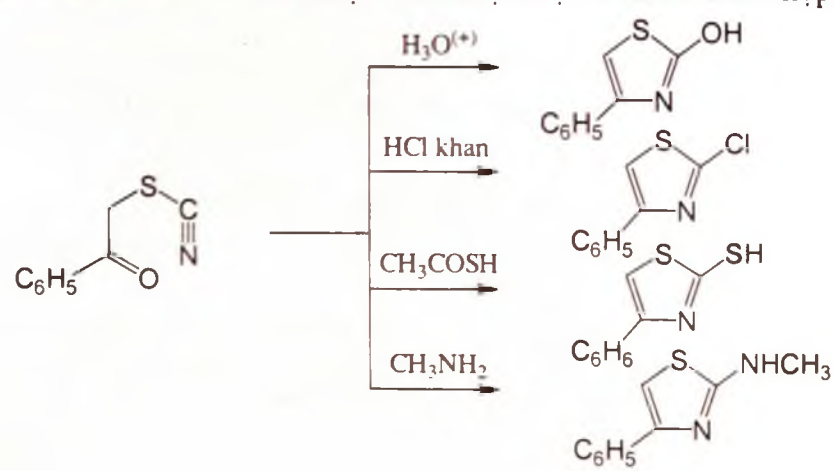
Nếu có mặt benzanđehit, phản ứng sẽ cho dẫn xuất 5-benzyliđenamino- với hiệu suất cao.

• *Isothioxianat* : Tổng hợp dẫn xuất của 2,5-điaminothiazole



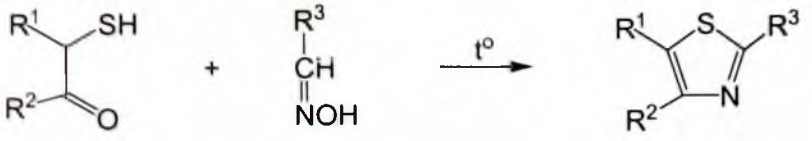
b) *Đi từ α-thioxiano xeton*

Phương pháp này, được gọi là *tổng hợp Tcherniac*, dùng để điều chế các dẫn xuất khác nhau ở vị trí 2 của thiazole. Các α-thioxiano xeton được điều chế dễ dàng từ hợp chất α-halocacbonyl và kali thioxianat trong dung dịch rượu. Để tổng hợp dẫn xuất của thiazole, người ta xử lí α-thioxiano xeton với axit hoặc bazơ hoặc một tác nhân thích hợp khác. Thí dụ:

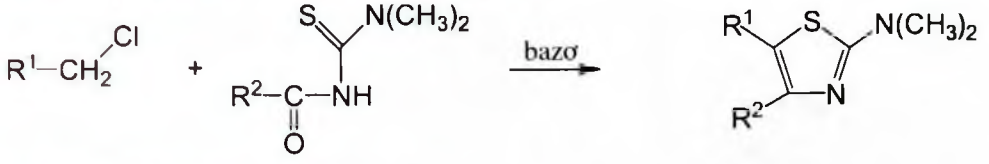


c) *Một số phương pháp khác*

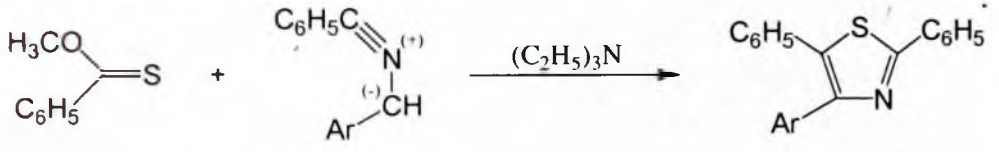
• *Đi từ α-sunfanyl xeton và anđoxim:*



• *Đi từ N-axylthioure và dẫn xuất halogen:*



• *Đi từ ylit nitrin và metyl thiobenzoat:*

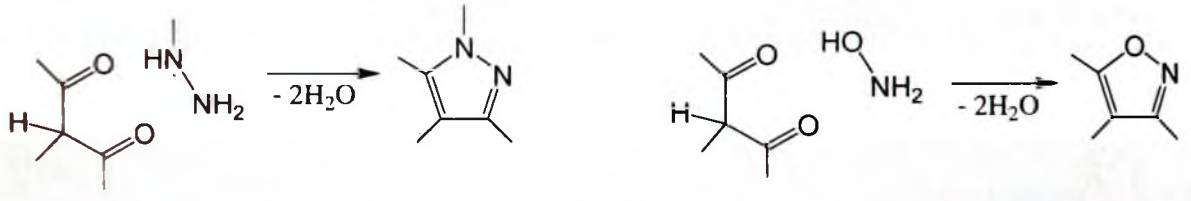


9.3.2 Tổng hợp 1,2-azole

9.3.2.1 Các phương pháp tổng hợp chung

Các phương pháp tổng hợp chung chỉ áp dụng chủ yếu cho pirazole và isoxazole, mà không dùng được cho isothiazole vì những khó khăn về chất đầu chứa lưu huỳnh thích hợp.

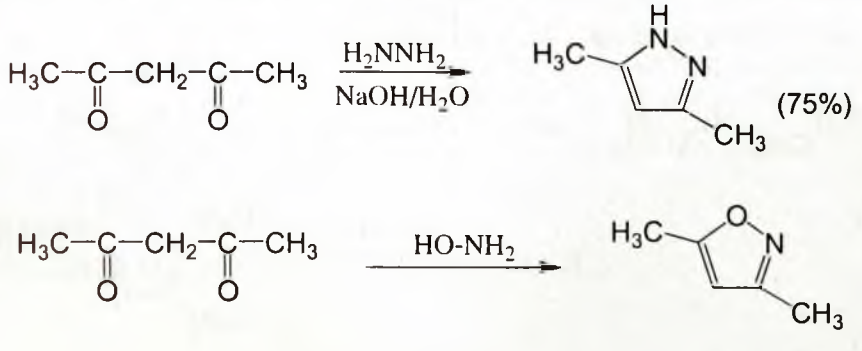
Phương pháp phổ biến là đi từ hợp chất 1,3-đicacbonyl và hiđrazin hoặc hiđroxylamin. Các sơ đồ phản ứng tổng quát:

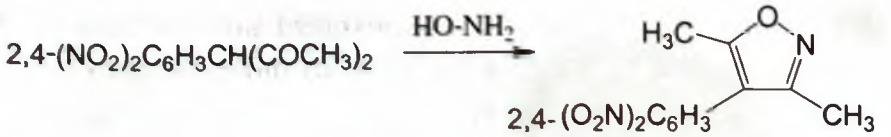


Đây là phương pháp được dùng rộng rãi nhất để tổng hợp pirazole và isoxazole. Hợp chất 1,3-đicacbonyl ban đầu có thể là một 1,3-đixeton, xeto anđehit (nhóm anđehit thường ở dạng axetal), β-xeto este... hoặc một hợp chất tương đương.

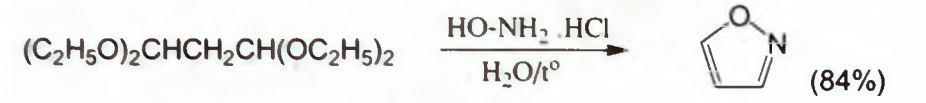
Không thể dùng phương pháp này để tổng hợp isothiazole vì H_2NSH là chất rất không bền.

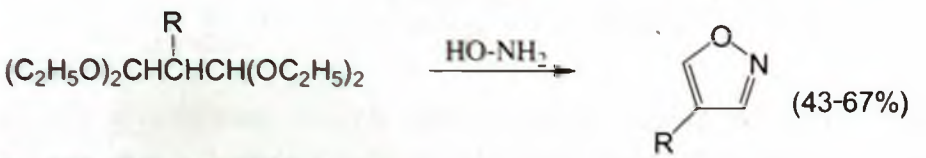
Các hợp chất 1,3-đicacbonyl đối xứng ngưng tụ với hiđrazin hoặc với hiđroxylamin luôn luôn cho một sản phẩm đồng phân và thường đạt hiệu suất tốt. Thí dụ:





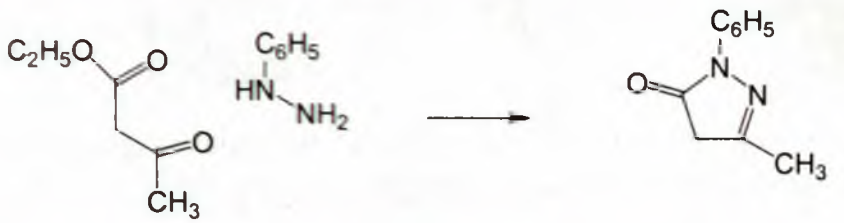
Malonandehit ở dạng etyl axetal là 1,1,3,3-tetraetoxipropan dễ dàng tác dụng với ıidroxylamin cho isoxazole:



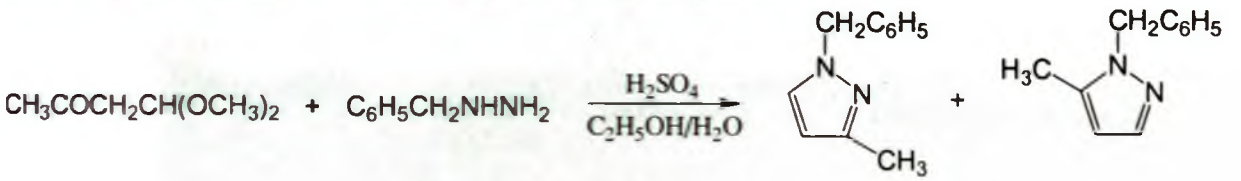


R = CH_3, C_2H_5 hoặc C_6H_5.

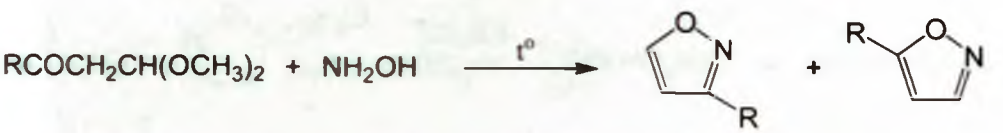
Khi sử dụng β-xeto este làm hợp chất 1,3-đicacbonyl sản phẩm của phản ứng là ıirazolon (tautome của hiđroxipirazole) hoặc isoxazolon (tautome của hidroxiisoxazole). hí dụ:



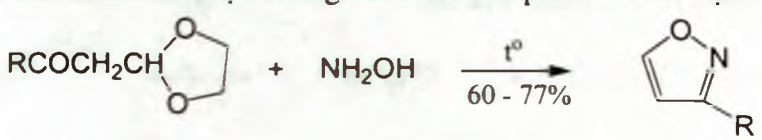
Nói chung, các hợp chất 1,3-đicacbonyl không đối xứng phản ứng với dẫn xuất của ıiđrazin và hiđroxylamin cho hỗn hợp sản phẩm đồng phân. Thí dụ:



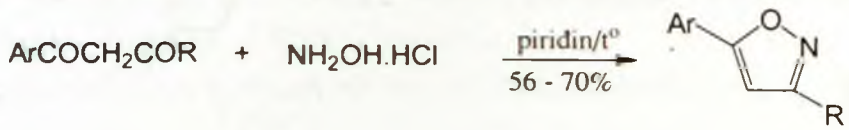
1,6 : 1



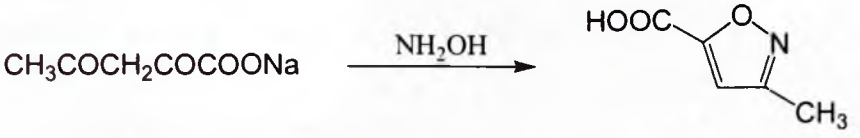
Tuy vậy, nếu như nhóm bảo vệ là vòng đioxolan sản phẩm ưu tiên lại là 3-R-isoxazole:

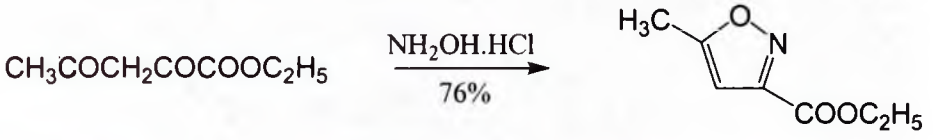


Tương tự như vậy, 1,3-đixeton $ArCOCH_2COR$ tác dụng với hiđroxylamin hiđroclorua ho 3-ankyl-5-arylisoxazole:



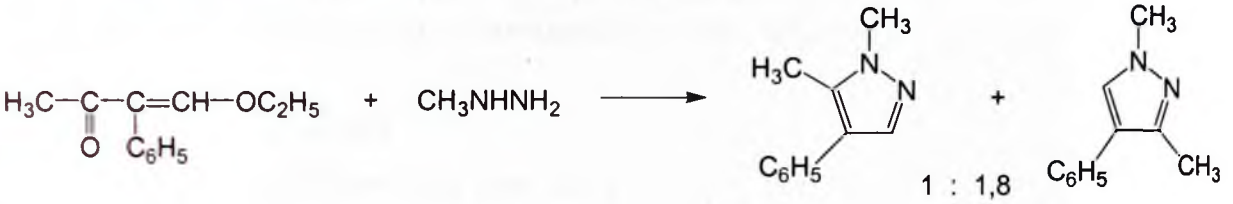
Đáng chú ý là muối và este của axit 2,4-đioxopentanoic tác đụng với hiđroxylamin lại cho những sản phẩm chính khác hẳn nhau về vị trí tương hỗ của các nhóm thế trong vòng isoxazole:

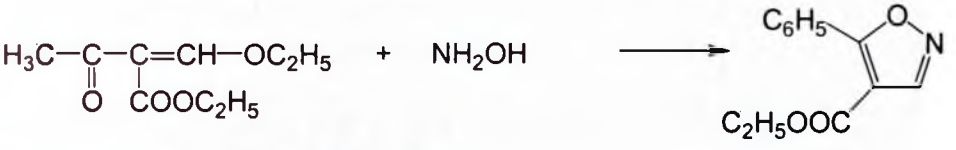




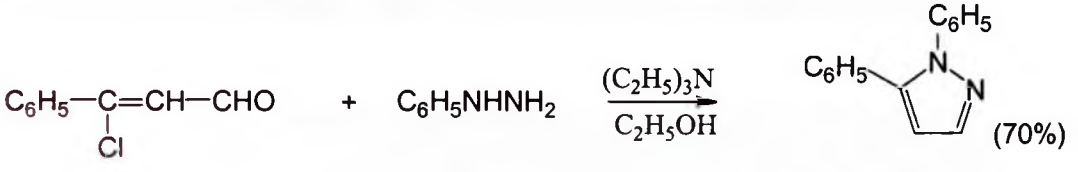
b) Ngoài các 1,3-đixeton, β-xeto anđehit axetal, β-xeto este..., nhiều loại hợp chất khác cũng tham gia phản ứng với hiđrazin và hiđroxylamin tạo thành 1,2-azole.

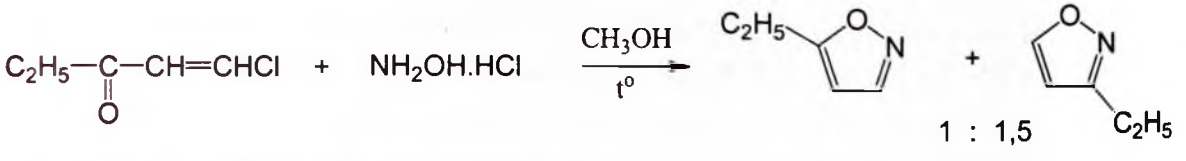
• *Xeton α,β-enol ete*. Thí dụ:



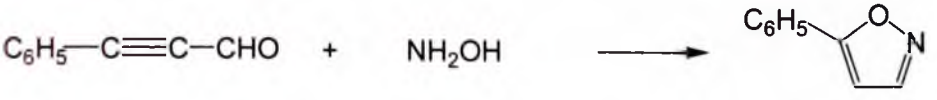


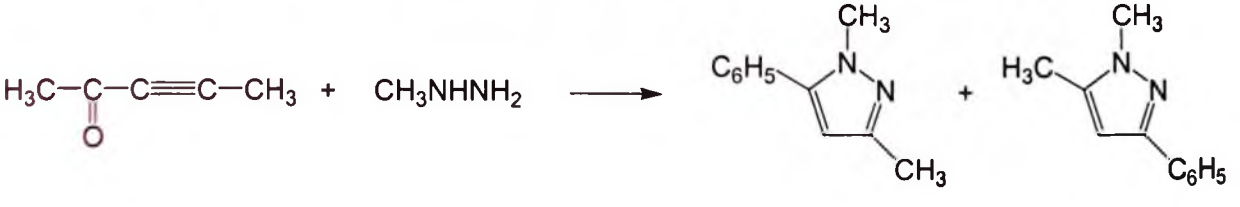
• *Clorovinyl anđehit hoặc xeton*. Thí dụ:





• *Ankinyl anđehit hoặc xeton*. Thí dụ:

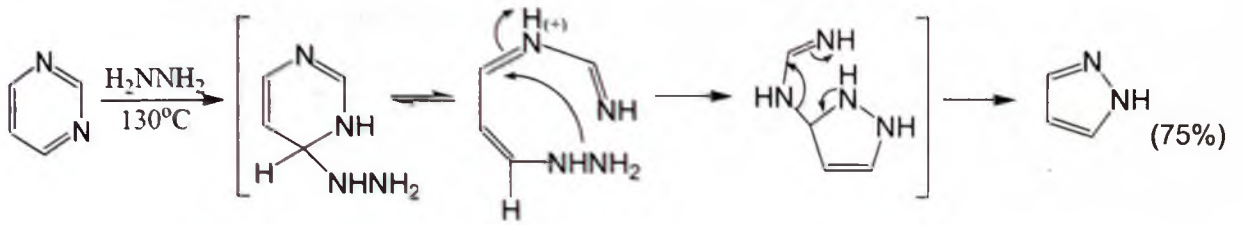




9.3.2.2 Các phương pháp tổng hợp riêng pirazole

a) *Đi từ pirimiđin và hiđrazin*

Phản ứng bắt đầu bằng sự mở vòng, sau đó lại đóng vòng. Phương pháp này cho phép tổng hợp pirazole không có nhóm thế.



b) *Đi từ ankin và điazoankan*

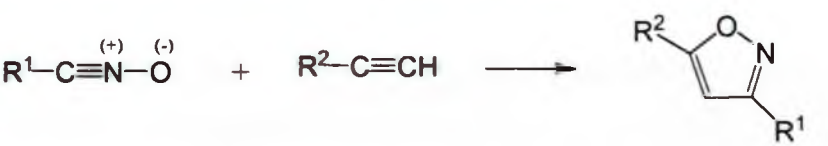
Phenylaxetilen tác dụng với diazometan sinh ra 3(5)-phenylpirazole và một lượng rất nhỏ 4-phenylpirazole:

Bản thân axetilen chỉ tác dụng với điazometan ở 30 - 40°C, dưới áp suất 2 - 3atm.

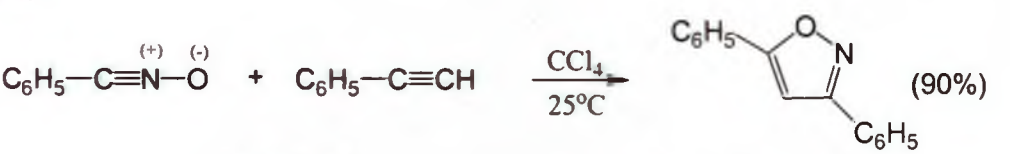
9.3.2.3 Các phương pháp tổng hợp riêng isoxazole

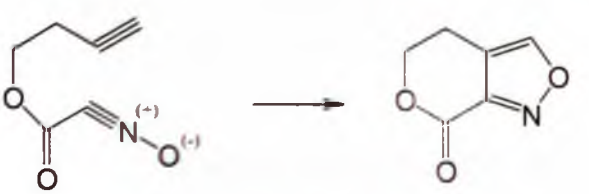
a) *Đi từ nitrin N-oxit*

Nitrin *N*-oxit dễ dàng tham gia phản ứng cộng đóng vòng với ankin sinh ra isoxazole:



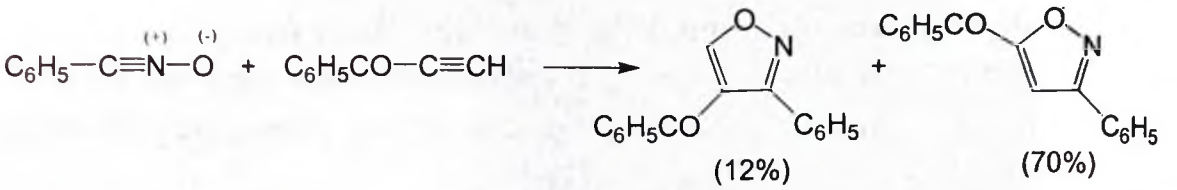
Thí dụ:



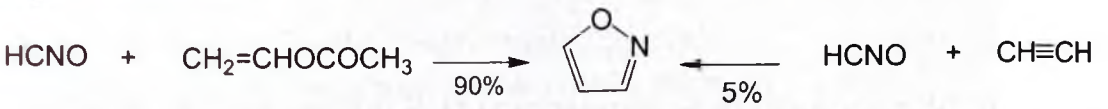


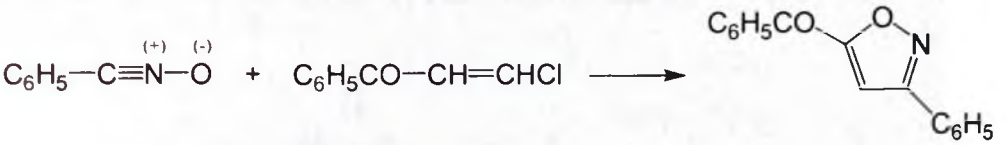
Phản ứng giữa nitrin *N*-oxit với axetilen hai lần thế chỉ xảy ra khi có ít nhất một nhóm thế hút electron (COR; COOH; COOR...). Không xảy ra phản ứng với metylphenylaxetilen, butinđiol và điphenylaxetilen.

Phản ứng của benzonitrin *N*-oxit với benzoylaxetilen cho hỗn hợp 2 sản phẩm:

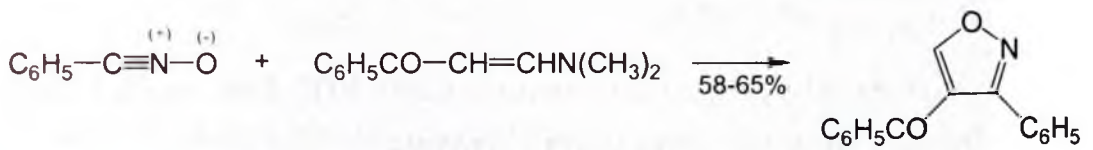


Tổng hợp isoxazole từ nitrin *N*-oxit và ankin là một phương pháp được áp dụng rộng rãi. Tuy vậy, đa số ankin tương đối khó kiếm, phản ứng thường chậm và đạt hiệu suất không cao. Để khắc phục nhược điểm này, người ta thay ankin bằng anken chứa nhóm thế như Cl, $N(CH_3)_2$, $OCOCH_3$... ở một nối đôi; khi ấy hiệu suất cao hơn và tính chọn lựa hoá học cũng cao hơn. Thí dụ:



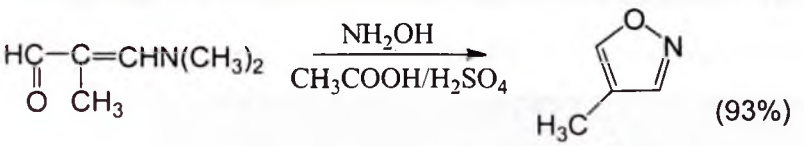


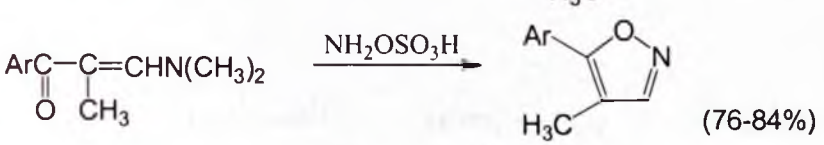
(sản phẩm chính)

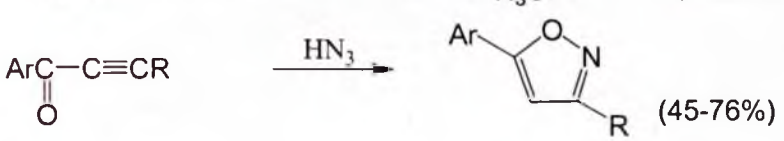


b) *Đi từ hợp chất cacbonyl α,β-không no*

Hợp chất cacbonyl α,β-không no được dùng có thể là anđehit hoặc xeton không no chứa nối đôi hoặc nối ba. Thí dụ:





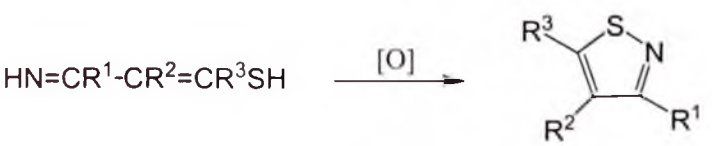


R = H, Ar, ArCO.

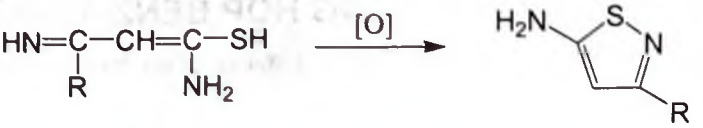
9.3.2.4 Các phương pháp điều chế riêng isothiazole

a) *Đi từ iminothiol*

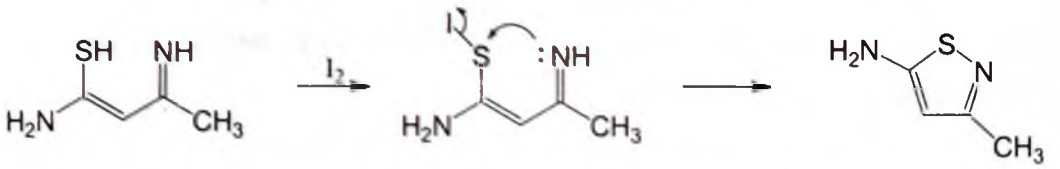
Một trong những phương pháp tốt nhất để tổng hợp isothiazole là oxi hoá iminothiol hoặc dạng tautome:



Thí dụ:

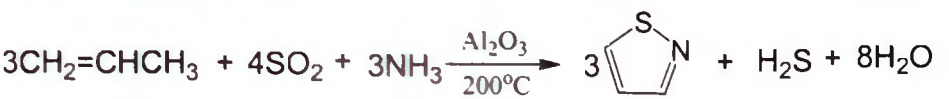


Chất oxi hoá thường dùng là halogen hoặc hiđrogen peroxit, thí dụ:



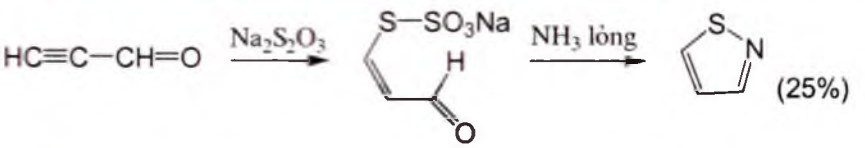
b) *Đi từ anken, sunfu đioxit và amoniac*

Isothiazole và các dẫn xuất phenyl hoặc ankyl thấp có thể được điều chế bằng cách cho hỗn hợp gồm anken, sunfu đioxit và amoniac đi qua chất xúc tác oxit (Al_2O_3 đã hoạt hoá) ở nhiệt độ cao. Thí dụ:



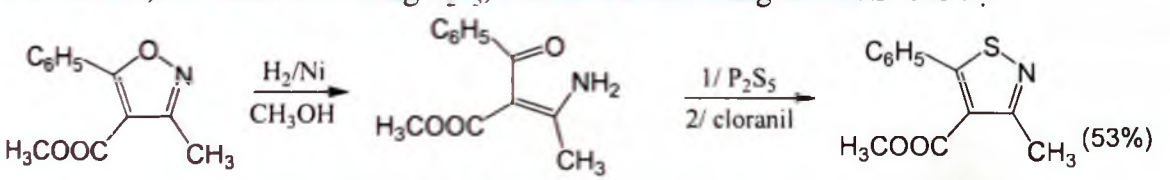
Tương tự như vậy, 2-metylpropen cho 4-metylisothiazole còn but-1-en và but-2-en đều cho hỗn hợp gồm 3-metyl và 5-metylisothiazole (do sự đồng phân hoá của 2 anken). Các anken cao hơn cho isothiazole với hiệu suất thấp.

Chú ý rằng, để điều chế chính isothiazole (không nhóm thế) trong phòng thí nghiệm, phương pháp tốt nhất là đi từ propinal, natri thiosunfat và amoniac:

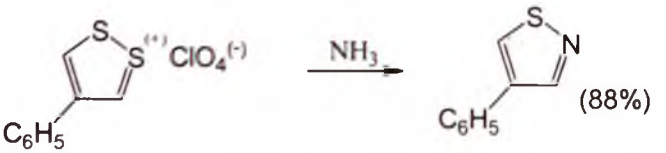


c) *Đi từ dị vòng năm cạnh khác*

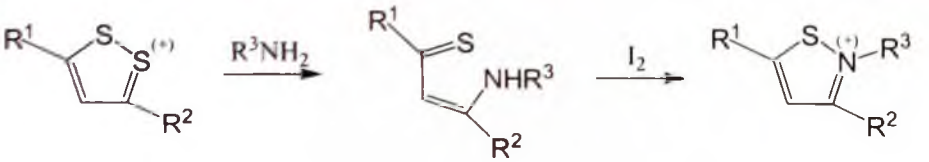
• Hợp chất isoxazole được chuyển hoá thành hợp chất isothiazole bằng cách hiđrogen hoá có xúc tác, rồi sunfu hoá bằng P_2S_5, sau đó oxi hoá bằng cloranil. Thí dụ:



• Các muối 1,2-đithiolyli, nhất là khi chứa nhóm thế aryl, tác dụng với amoniac cho isothiazole tương ứng. Thí dụ:



Nếu dùng amin bậc một thay cho amoniac ta sẽ thu được muối của *N*-ankylisothiazole:



9.4 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP BENZ-1,3-AZOLE

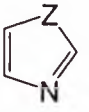
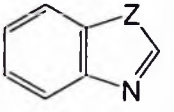
Benz-1,3-azole hay dẫn xuất benzo của 1,3-azole gồm ba đại diện là: benzimiđazole, benzoxazole, benzothiazole.

9.4.1 Phản ứng của benz-1,3-azole

9.4.1.1 Phản ứng của nguyên tử nitrogen-piriđin với tác nhân electrophin

a) *Phản ứng với axit proton. Tính bazơ*

Tương tự 1,3-azole, các benz-1,3-azole có tính bazơ giảm dần theo trình tự benzimiđazole > benzothiazole > benzoxazole. Tuy nhiên, sự có mặt của nhóm benzo làm cho tính bazơ được giảm đi rõ rệt. Những điều đó được biểu thị bằng các giá trị pK_a (bazơ) dưới đây:

Z		
NH	7,1	5,53
S	2,5	1,2
O	0,8	- 0,13

Các nhóm thế gây ảnh hưởng theo quy luật bình thường đến tính bazơ: nhóm đẩy electron làm tăng pK_a, còn nhóm hút electron gây hiệu ứng ngược lại. Thí dụ, pK_a của benzimiđazole chứa nhóm thế R:

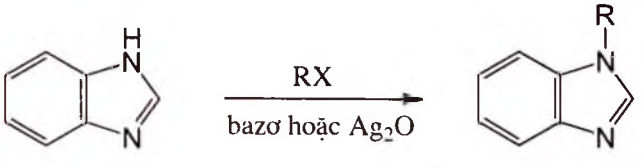
R :	H	2-CH_3	4-CH_3	5-CH_3	5-NH_2	4-NO_2	5-NO_2
pK_a (H_2O) :	5,53	6,19	5,67	5,81	6,11	-	-
pK_a (C_2H_5OH 50%):	4,98	5,77	5,16	5,32	-	3,33	2,67

Chú ý rằng, riêng benzimiđazole còn có tính axit yếu gây ra bởi nhóm NH. Tính axit của benzimiđazole mạnh hơn imiđazole (pK_a 13,2 so với 14,9 của imiđazole). Các nhóm thế cũng gây ảnh hưởng tuy yếu đến tính axit. Thí dụ:

Nhóm thế R:	H	2-C_6H_5	2-(2-piriđyl)	2-(4-piriđyl)
pK_a (axit) :	13,2	11,4	10,2	10,3

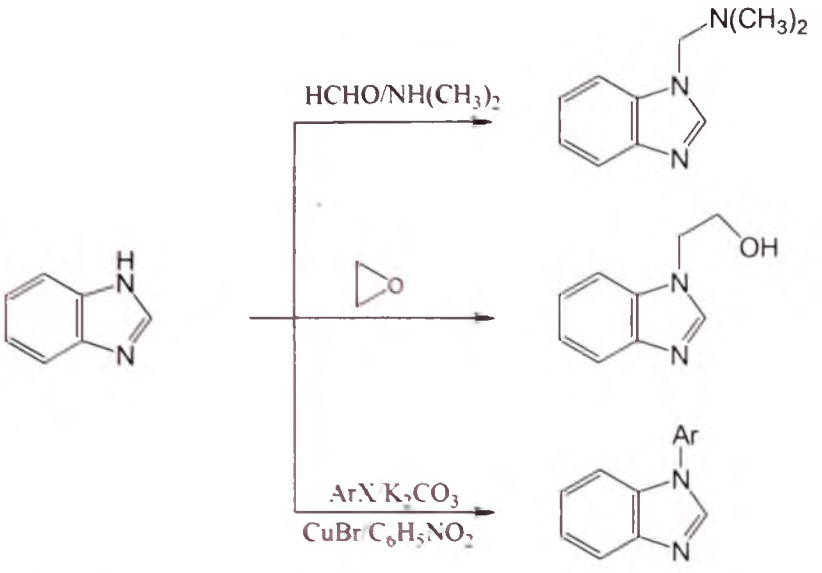
b) *Phản ứng ankyl hóa và phản ứng axyl hoá*

Benzimiđazole dễ bị ankyl hoá trong môi trường trung tính hoặc bazơ. Trong môi trường trung tính phản ứng trở nên phức tạp hơn do sự tạo thành muối.

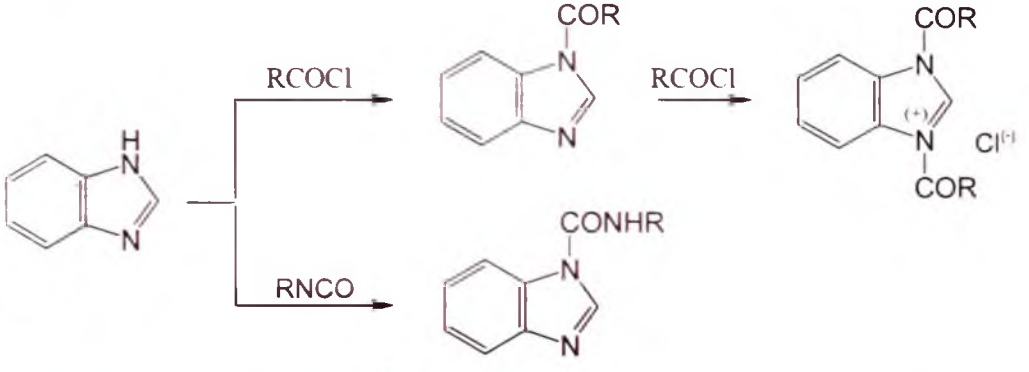


Phản ứng ankyl hoá 2-arylbenzimiđazole trong kiềm bị cản trở không gian, song vẫn có thể xảy ra nếu dùng muối bạc.

Ngoài phản ứng *N*-ankyl hoá, benzimiđazole còn tham gia phản ứng *Mannich* và một số phản ứng tương tự theo sơ đồ dưới đây:



Để tạo ra *N*-axylbenzimiđazole có thể cho benzimiđazole tác dụng với các tác nhân khác nhau như axyl halogenua, anhiđrit axit, ankyl clorocacbonat, isoxianat (đun nóng), xeten... Thí dụ:



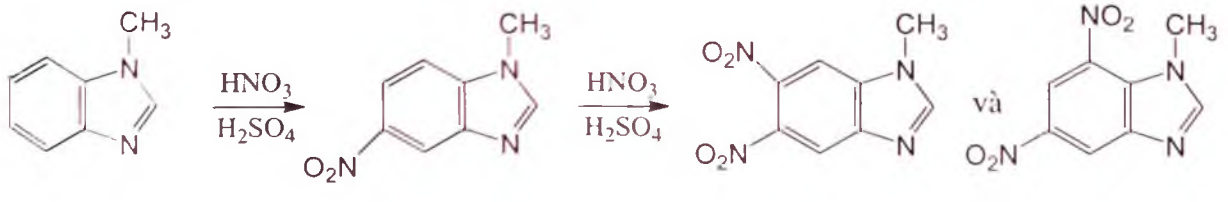
Benzoxazole tạo muối bậc bốn với ankyl halogenua, metyl tosylat, trietyloxoni fluoroborat... Phản ứng ankyl hoá chịu ảnh hưởng không gian của nhóm thế cồng kềnh ở vị trí 2. Chẳng hạn, 2-phenylbenzoxazole không tác dụng với C_2H_5I ngay cả khi đun nóng tới 240°C. Đáng lưu ý, 2-aminobenzoxazole bị ankyl hoá tại nguyên tử nitrogen của vòng.

Benzothiazole tham gia phản ứng metyl hoá với tốc độ lớn hơn benzoxazole đôi chút song còn chậm hơn nhiều so với benzimiđazole.

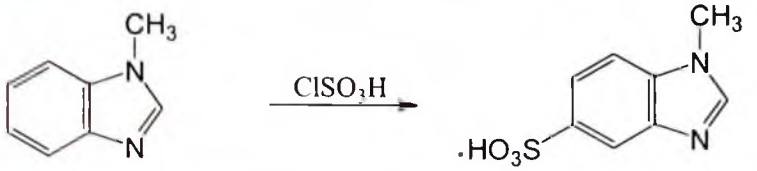
9.4.1.2 Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân electrophin

Benzimiđazole tác dụng với tác nhân electrophin chủ yếu ở vị trí 5, sau đến vị trí 6, tức là đều ở phía vòng benzen. Cần lưu ý rằng đối với benzimiđazole chưa thế, tức là còn nhóm NH tự do, thì các vị trí 5 và 6 tương đương nhau, các vị trí 4 và 7 cũng vậy.

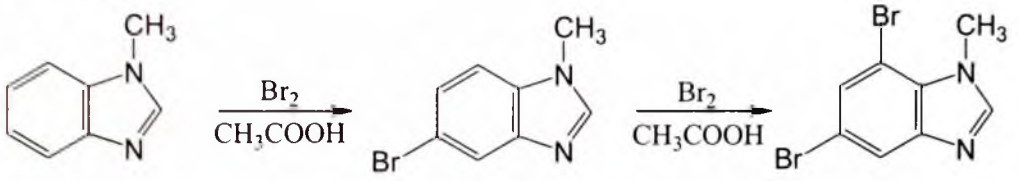
Nitro hoá benzimiđazole và các dẫn xuất 1- và 2-metyl cho dẫn xuất 5-nitro kèm theo các dẫn xuất 5,6-đinitro và 5,7-đinitro:



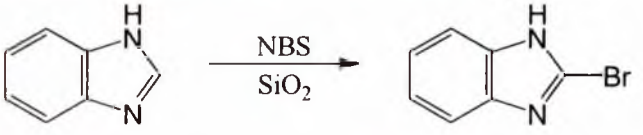
Sunfo hoá bằng axit clorosunfonic sinh ra axit benzimiđazole-5-sunfonic:



Phản ứng brom hoá benzimiđazole hoặc dẫn xuất 1-metyl thoạt tiên xảy ra ở vị trí 5, tiếp theo là vị trí 7:

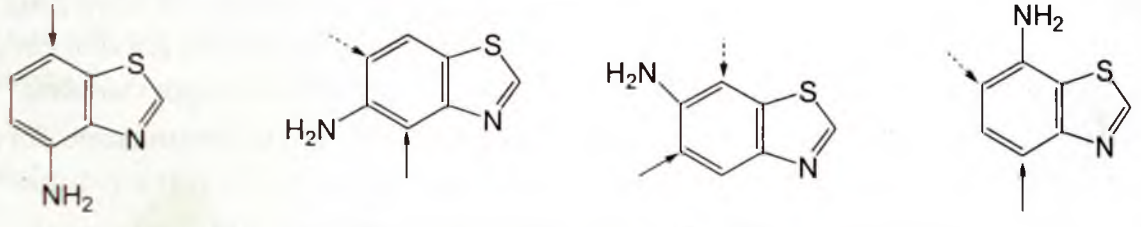


Lí thú là benzmidazole phản ứng với NBS có mặt SiO_2 chỉ cho đẫn xuất 2-bromo:



Benzoxazole và **benzothiazole** cũng tác dụng với tác nhân electrophin ở phía vòng benzen, song thường ưu tiên ở vị trí số 6 rồi mới đến vị trí khác. Chẳng hạn, nitro hoá benzoxazole cho dẫn xuất 6-nitro, 2-metylbenzoxazole cho hỗn hợp 6-nitro và 5-nitro với tỉ lệ 4 : 1. Mononitro hoá benzothiazole bằng HNO_3/H_2SO_4 ở nhiệt độ phòng cho hỗn hợp 6-, 7-, 4- và 5-nitrobenzothiazole với tỉ lệ lần lượt: 50%, 23%, 20% và 7%. Tuy nhiên, sunfo hoá benzothiazole bằng oleum ở 100°C lại cho các axit benzothiazole-4-, 6- và 7-sunfonic với tỉ lệ lần lượt là: 70%, 25% và 5%.

Phản ứng brom hoá benzothiazole trong axit axetic ở 100°C cho 4,6-dibromobenzothiazole. Sự có mặt nhóm amino trong vòng sẽ định hướng cho phản ứng brom hoá trong cloroform một cách rõ rệt hơn:



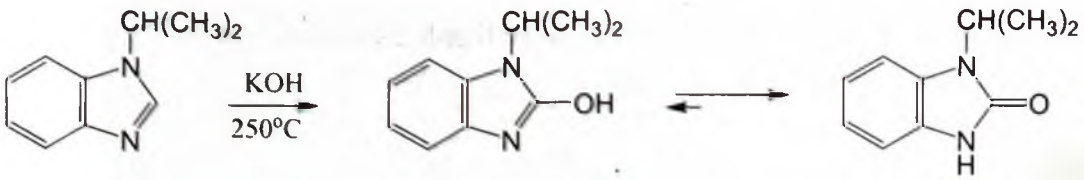
(mũi tên ⟶ chỉ hướng ưu tiên hơn, còn ⇢ chỉ hướng ưu tiên kém).

9.4.1.3 Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân nucleophin

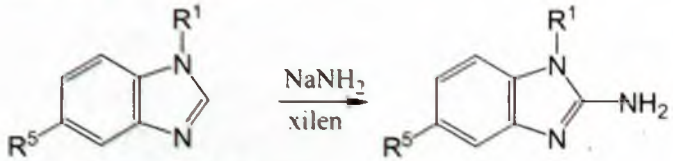
a) *Benzimiđazole*

Phản ứng của benzimiđazole với tác nhân nucleophin thường xảy ra ở vị trí 2 và dễ dàng hơn so với imidazole. Muối benzimiđazoli phản ứng còn dễ dàng hơn nữa.

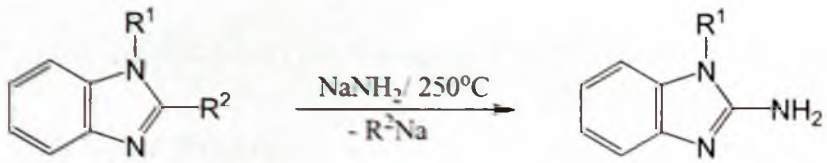
Benzimidazole không tác dụng với hiđroxit kiềm, song các dẫn xuất nitro ở vòng benzen của nó thì có phản ứng ở C^2 với KOH và NH_3. Đáng chú ý, dẫn xuất 1-ankyl tác dụng được với kiềm tạo thành benzimidazolon, nếu nhóm ankyl tương đối cồng kềnh. Thí dụ:



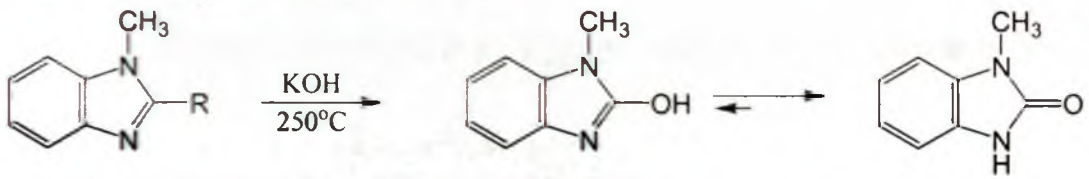
Các 1-ankylbenzimiđazole, nhất là khi có nhóm thế ở vị trí 5, tác dụng với natri amiđua trong xilen (phản ứng *Chichibabin*):



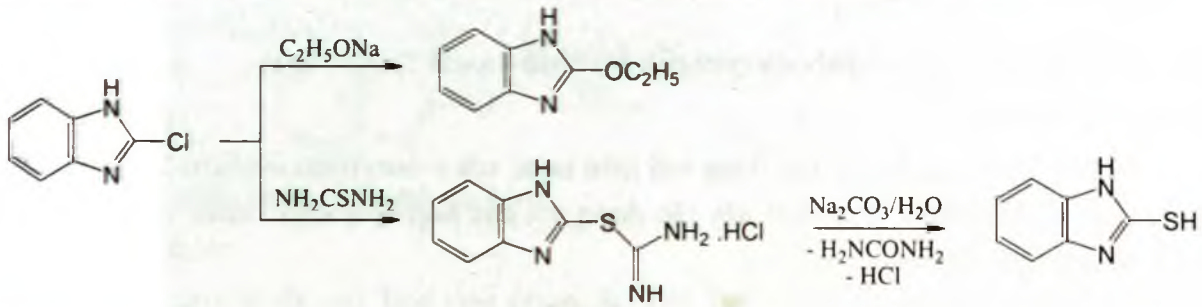
Bản thân benzimiđazole (còn N^1-H tự do) không tham gia phản ứng *Chichibabin*. Chú ý rằng, 1,2-điankylbenzimiđazole tác dụng với natri amiđua ở 250°C dẫn tới sản phẩm thế R^2 ở C^2 bằng nhóm amino, cùng một số sản phẩm khác (*o*-phenylenđiamin; 2,2'-bisbenzimiđazole).



Ở nhiệt độ cao như trên (250°C), nhóm 2-ankyl và 2-aryl của 1-metylbenzimiđazole cũng bị thay thế bằng nhóm hiđroxi:

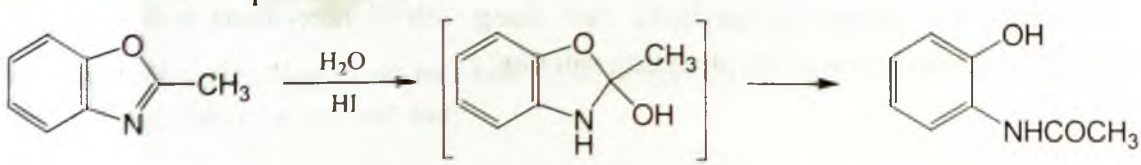


Các dẫn xuất halogen ở vị trí 2 của benzimiđazole có thể được chuyển hoá thành dẫn xuất ankoxi (tác dụng của ancolat) hoặc dẫn xuất sunfanyl (tác dụng của thioure):

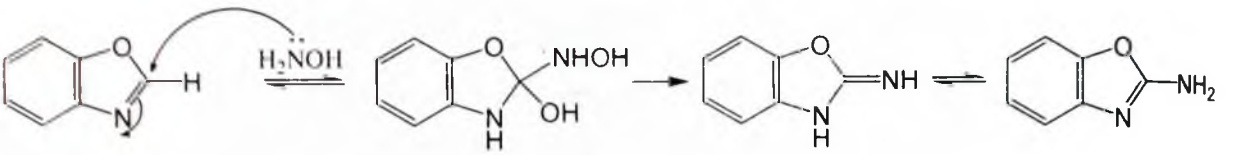


b) *Benzoxazole và benzothiazole*

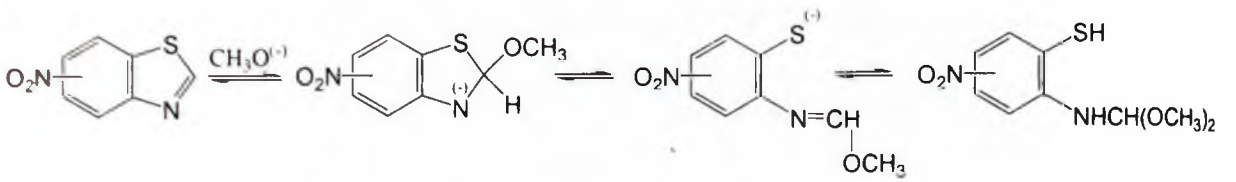
Phản ứng thế nucleophin nguyên tử hiđrogen của benzoxazole rất hiếm gặp. Khi cho 2-metylbenzimiđazole vào dung dịch axit loãng ở nhiệt độ phòng, xảy ra phản ứng mở vòng tạo thành *o*-axetamiđophenol:



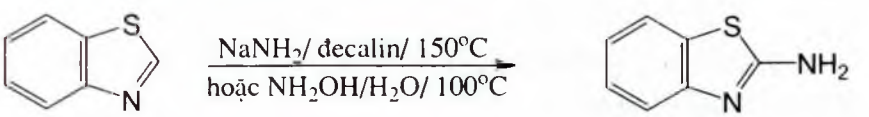
Tuy nhiên, có thể chuyển hoá benzoxazole thành 2-aminobenzoxazole bằng cách đun sôi với hiđroxylamin trong dung dịch kiềm:



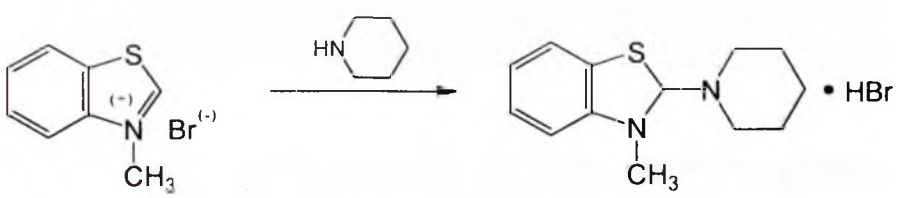
Benzothiazole bền đối với các ion $OH^{(-)}$ và $RO^{(-)}$. Trái lại, 5- hoặc 6-nitrobenzothiazole có thể cộng ion $CH_3O^{(-)}$ cho sản phẩm trung gian không bền, chuyển hoá ngay thành sản phẩm mở vòng là dẫn xuất của *o*-aminothiophenol:



Natri amiđua trong đecalin ở 150°C hoặc hiđroxylamin trong nước ở 100°C đều có thể amino hoá vị trí 2 của benzothiazole:



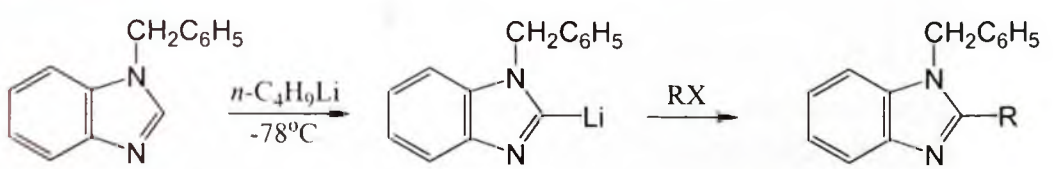
Muối benzothiazoli còn dễ phản ứng ngay cả với amin như piperiđin:



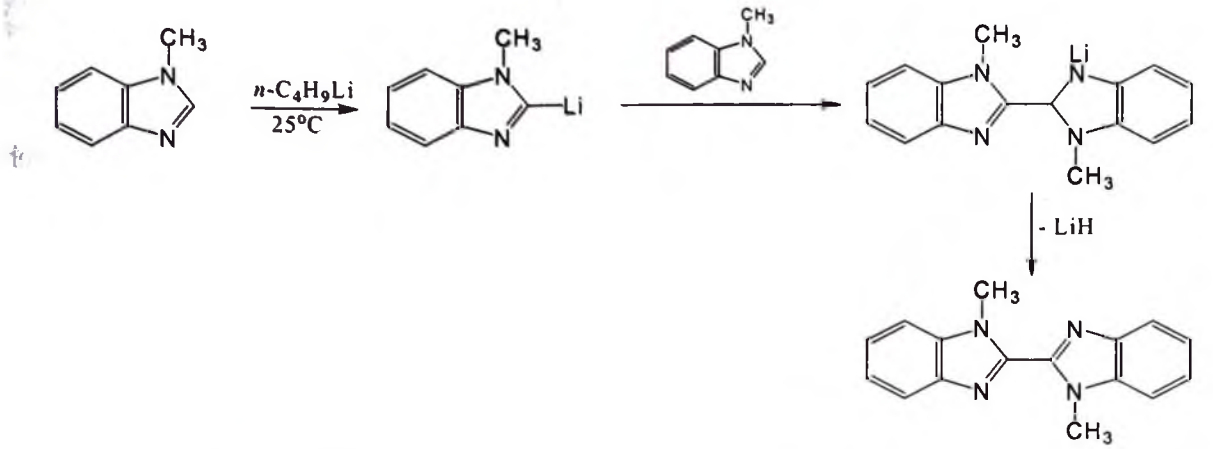
9.4.1.4 Phản ứng tạo thành và chuyển hoá dẫn xuất C-kim loại

a) *Benzimiđazole*

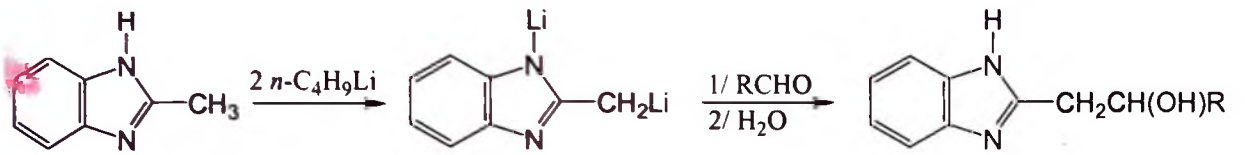
1-Ankylbenzimiđazole tác dụng với lithi hoặc với *n*-butyllithi ở nhiệt độ thấp (-78°C) tạo ra dẫn xuất 2-lithio; dẫn xuất này tác dụng với các hợp chất khác nhau, chẳng hạn như ankyl halogenua. Thí dụ:



Ở nhiệt độ phòng, *n*-butyllithi tác dụng với 1-metylbenzimiđazole sinh ra 2,2'-bibenzimiđazolyl theo sơ đồ phản ứng sau đây:

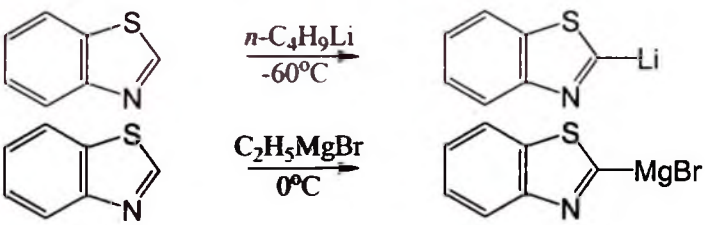


Các 2-ankylbenzimiđazole mà nhóm ankyl chứa H_α, bị lithio hoá cả ở C_α-H lẫn N–H; dẫn xuất đilithio sinh ra sẽ tham gia các chuyển hoá tiếp theo một cách bình thường. Thí dụ:



b) *Benzoxazole và benzothiazole*

Benzoxazole và benzothiazole tác dụng với *n*-butylithi hoặc hợp chất cơ magie tạo thành dẫn xuất kim loại ở vị trí 2. Thí dụ:

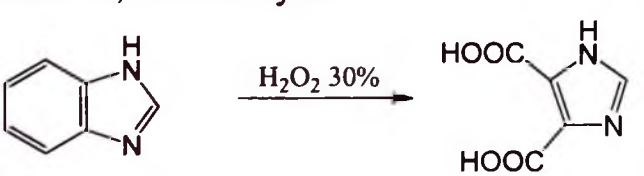


Các dẫn xuất C-kim loại sinh ra sẽ tác dụng với các chất electrophin khác nhau, chẳng hạn ankyl halogenua:

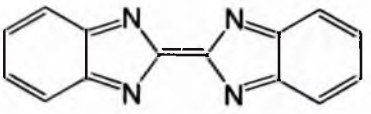
9.4.1.5 Các phản ứng oxi hoá và khử

a) *Benzimiđazole*

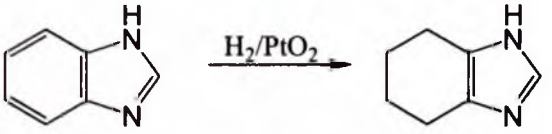
Benzimiđazole bị oxi hoá mở vòng benzen bởi hiđrogen peroxit 30% hoặc axit cromic sinh ra axit imiđazole-4,5-đicacboxylic:



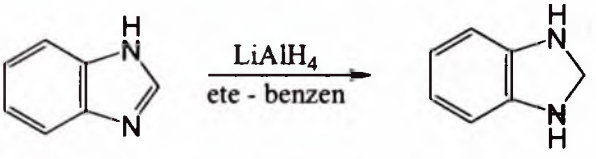
Tuy nhiên, nếu dùng chất oxi hoá là chì peroxit, lại sinh ra sản phẩm không bình thường có công thức cấu tạo như sau:



Hiđrogen trên chất xúc tác PtO_2 khử benzimiđazole ở phía vòng benzen tạo thành 4,5,6,7-tetrahiđrobenzimiđazole:

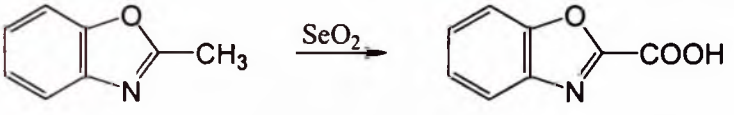


Trái lại, $LiAlH_4$ hoặc $NaBH_4$ lại khử ở phía dị vòng:

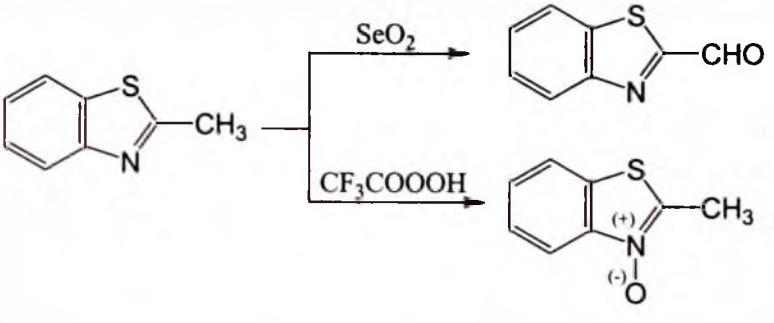


b) *Benzoxazole và benzothiazole*

Vòng oxazole của benzoxazole kém bền, dễ bị oxi hoá mở vòng. 2-Metylbenzoxazole bị oxi hoá bởi SeO_2 sinh ra axit benzoxazole-2-cacboxylic:



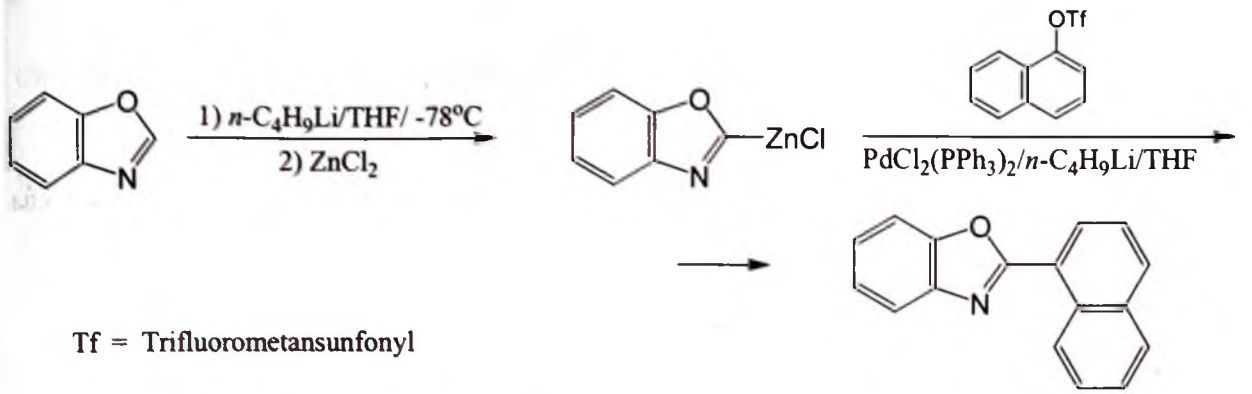
2-Metylbenzothiazole bị oxi hoá bởi SeO_2 cho benzothiazole-2-cacbanđehit, song nếu dùng axit trifluoroperaxetic thì cho *N*-oxit:



Phản ứng của benzothiazole với $LiAlH_4$ dẫn tới sự mở vòng thiazole:

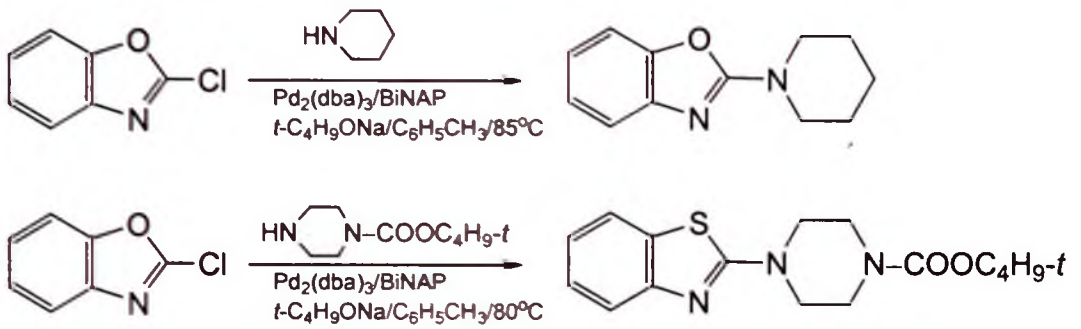
9.4.1.6 Phản ứng được xúc tác bởi paladi

Nhiều phản ứng ghép chéo nhờ chất xúc tác paladi đã được thực hiện với các dẫn xuất của benzoxazole và benzothiazole. Thí dụ:

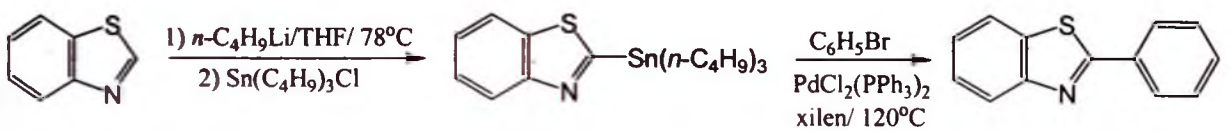


Tf = Trifluorometansunfonyl

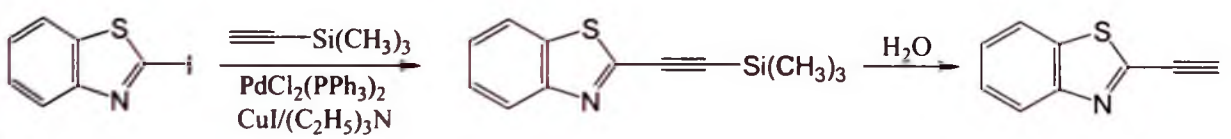
Phản ứng tạo liên kết C-N giữa C^2 của benzoxazole hoặc benzothiazole với một amin bậc hai được thực hiện nhờ xúc tác paladi như sau:



2-(Tri-*n*-butylstanyl)benzothiazole, sinh ra từ 2-lithiobenzothiazole và cloro-tributylstanan, tác dụng với bromobenzen theo phản ứng *Stille* tạo thành 2-phenyl-benzothiazole:



2-Iodobenzothiazole tác dụng với trimetylsilylaxetilen trong những điều kiện của phản ứng *Sonogashira* tạo thành 2-etinylbenzothiazole sau khi thuỷ phân để giải phóng nhóm bảo vệ:

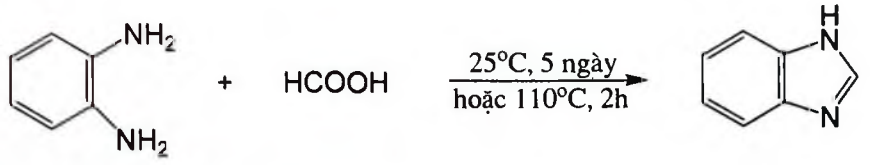


9.4.2 Tổng hợp benz-1,3-azole

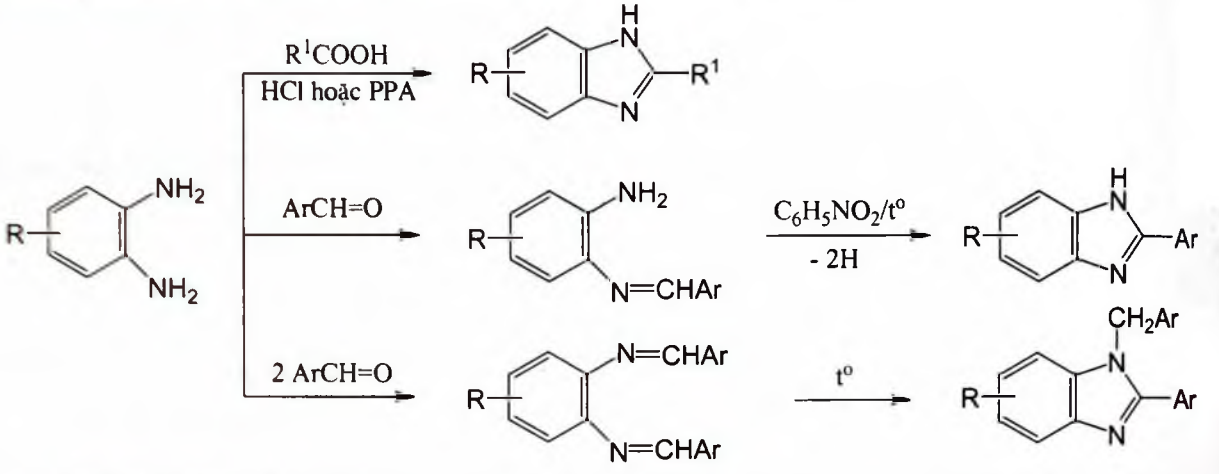
9.4.2.1 Benzimidazole

a) *Đi từ o-phenylendiamin*

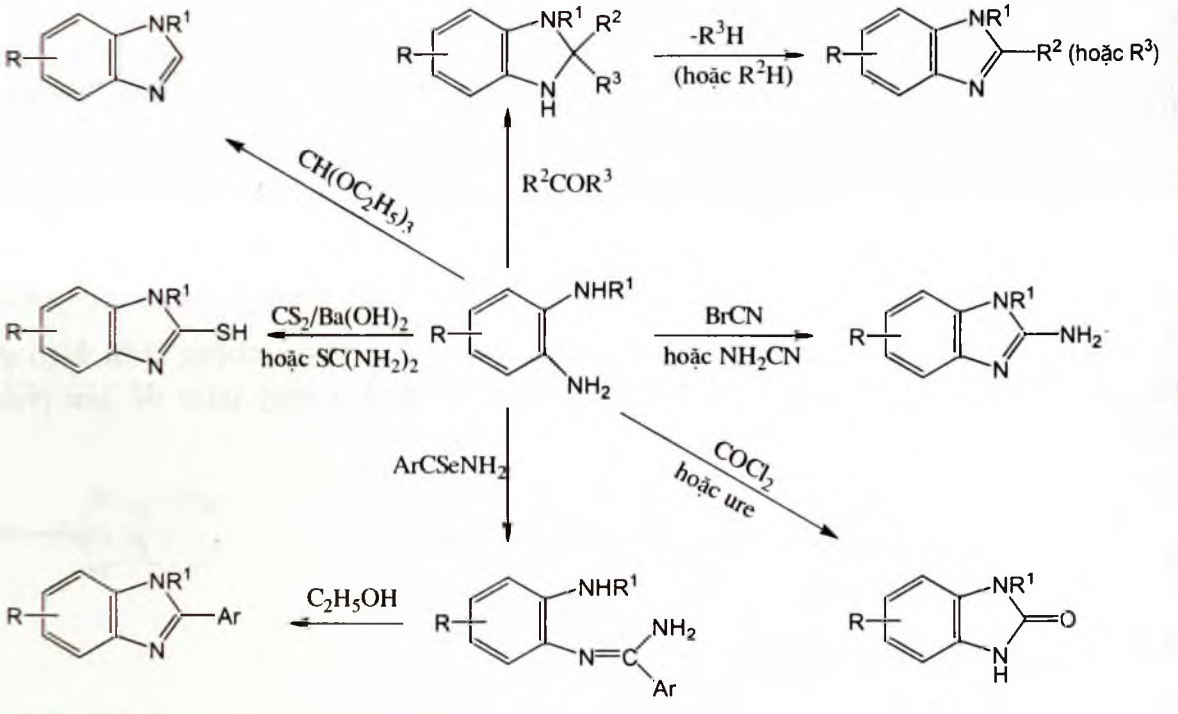
Phương pháp tổng hợp phổ biến nhất là đi từ *o*-phenylendiamin và anđehit hoặc axit cacboxylic. Chẳng hạn, bản thân benzimidazole được tổng hợp từ *o*-phenylendiamin và axit formic theo sơ đồ phản ứng:



Các dẫn xuất của benzimidazole được tổng hợp từ dẫn xuất thế ở vòng của *o*-phenylenđiamin và axit hoặc anđehit theo sơ đồ chung sau đây:



Ngoài axit cacboxylic và anđehit, có thể dùng các tác nhân phản ứng khác để tổng hợp các dẫn xuất khác nhau của benzimiđazole:



b) *Đi từ arylamiđin*

Phản ứng đóng vòng arylamiđin Ar–NH–C(C_6H_5)=NR^1 được thực hiện trong những điều kiện khác nhau tuỳ theo R^1 là nhóm OH hay H:

Nếu R^1 = OH, người ta xử lí amiđin bằng benzensunfonyl clorua trong piriđin hoặc trietylamin và đạt hiệu suất hơn 60%.

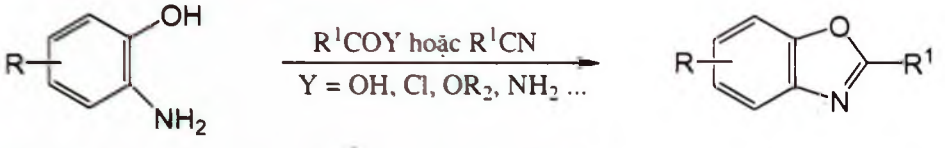
Nếu R^1 = H, dùng natri hipoclorit sẽ đạt hiệu suất cao 70 – 98%.

9.4.2.2 Benzoxazole

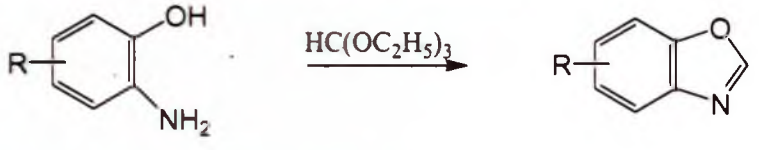
a) *Đi từ o-axylaminophenol*

Sơ đồ phản ứng:

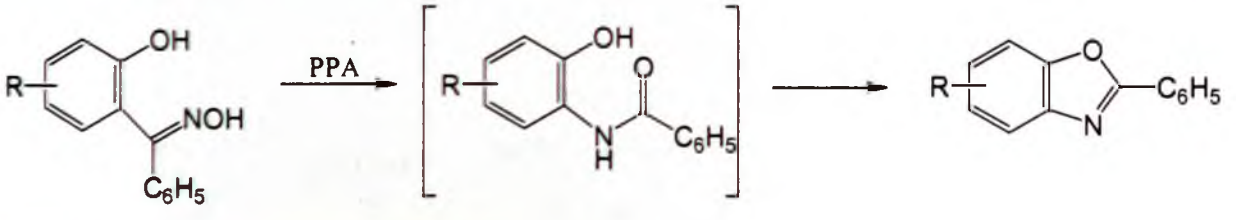
Trong thực tế, người ta thường đun nóng *o*-aminophenol với axit cacboxylic hoặc dẫn xuất (clorua, anhiđrit, este, amit hoặc nitrin):



Để tổng hợp benzoxazole không có nhóm thế ở C^2, ta dùng trietyl orthoformat:

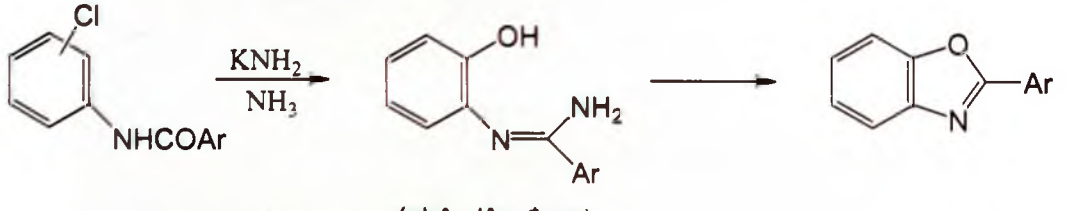


Tương tự phương pháp tổng hợp trên, ta có thể tổng hợp benzoxazole từ oxim của *o*-hiđroxibenzophenon vì sự chuyển vị *Beckmann* oxim đó cũng tạo ra *o*-(axylamino)phenol để chuyển hoá thành benzoxazole:



b) *Đi từ o- hoặc m-cloro-N-axylanilin*

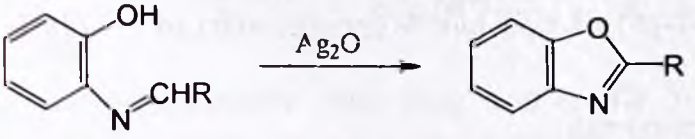
Phản ứng được thực hiện nhờ kali amiđua trong amoniac lỏng và đi qua chất trung gian là một amiđin:



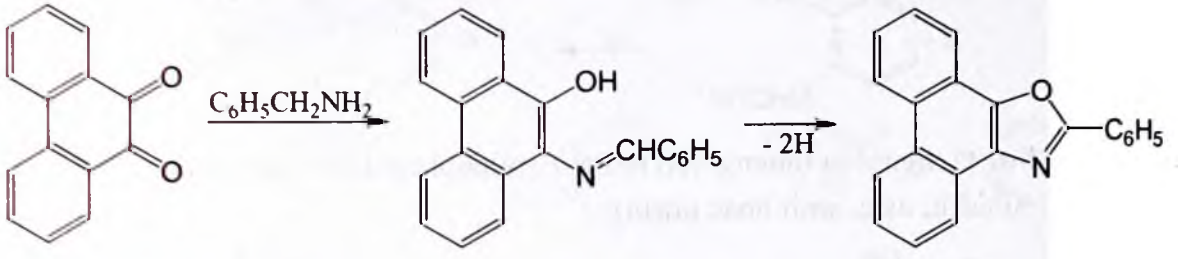
(phân lập được)

c) *Đi từ azometin của o-aminophenol*

Phản ứng đóng vòng được thực hiện bằng cách oxi hoá. Thí dụ:



Theo phương pháp này, người ta có thể tổng hợp phenantrooxazole bằng cách cho benzylamin tác dụng với phenantroquinon:



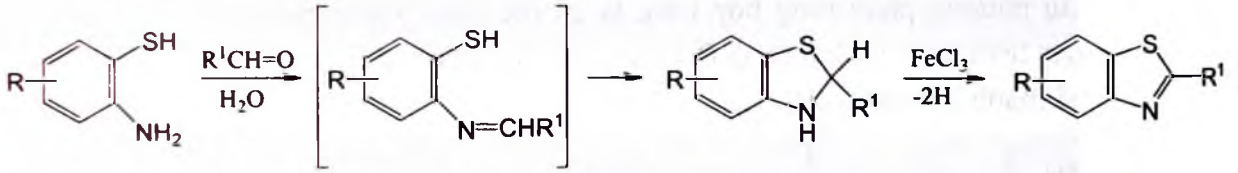
9.4.2.3 Benzothiazole

a) *Đi từ o-aminothiophenol*

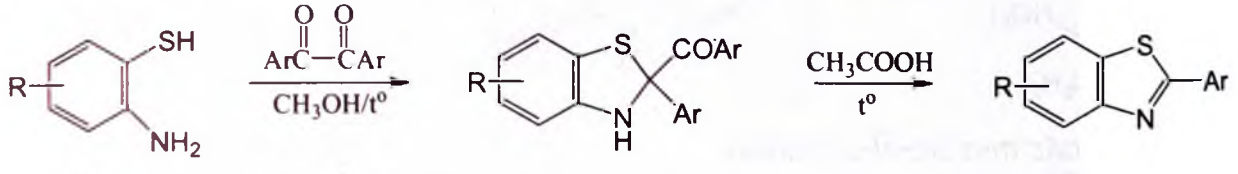
Các *o*-aminothiophenol rất dễ bị oxi hoá bởi oxigen, nên phải dùng dưới dạng muối axit, muối kiềm, muối kẽm hoặc ở dạng disunfua.

Để tổng hợp benzothiazole từ *o*-aminothiophenol có thể cho tác dụng với anđehit, 1,2-đixeton thơm, axit cacboxylic (trừ CH_3COOH) và các dẫn xuất (clorua, anhiđrit, este, amit, nitrin).

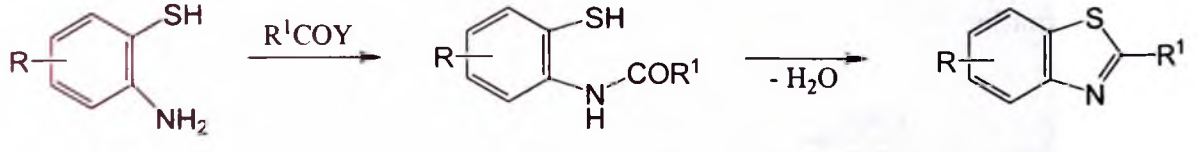
- *Với anđehit:*



- *Với 1,2-đixeton thơm:*



- *Với axit cacboxylic và dẫn xuất:*



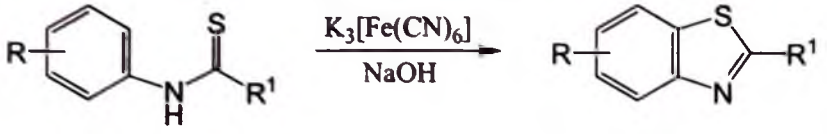
(phân lập được)

b) *Đi từ thioanilit, arylthioure hoặc arythiouretan*

Ba loại hợp chất này có cấu tạo gần gũi nhau là ArNHCSZ; Z = R, thioanilit; Z = NHAr, arylthioure; Z = OR, arylthiouretan.

• *Từ thioanilit. Phương pháp Jacobson*

Phản ứng đóng vòng diễn ra nhờ kali ferixianua trong môi trường bazơ:

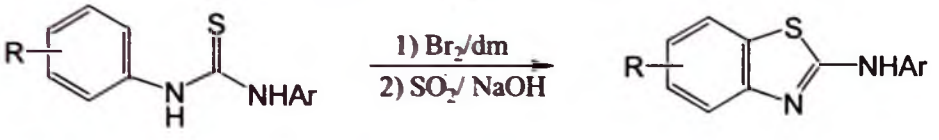


Thioanilit được điều chế từ anilit và P_2S_5.

Nếu đi trực tiếp từ anilit, chỉ cần đem đun với bột lưu huỳnh ở nhiệt độ cao. Chẳng hạn, bằng phương pháp này, từ benzanilit thu được 2-phenylbenzothiazole với hiệu suất 70%.

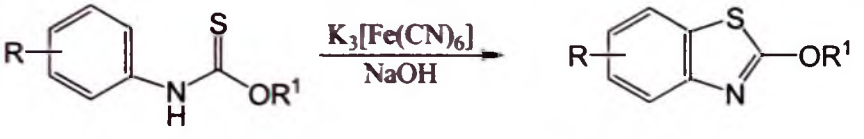
• *Từ arylthioure. Phương pháp Hugershoff's*

Arylthioure rất dễ dàng đóng vòng tạo thành 2-aminobenzothiazole nhờ tác dụng của brom trong các dung môi chứa clo như $CHCl_3$, CCl_4 hoặc chứa lưu huỳnh như CS_2, S_2Cl_2. Phản ứng được nối tiếp bằng cách sục khí SO_2 và xử lí tiếp bằng bazơ:



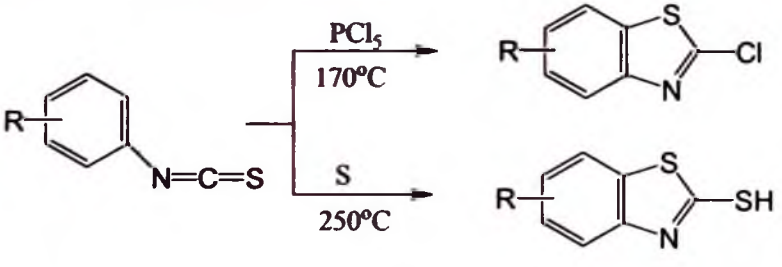
• *Từ arythiouretan. Phương pháp Jacobson – Hunter*

Phản ứng đóng vòng diễn ra dễ dàng nhờ kali ferixianua trong môi trường bazơ:



c) *Đi từ aryl isothioxianat*

Aryl thioxianat có thể đóng vòng nhờ PCl_5 tạo thành 2-clorobenzothiazole hoặc tác dụng với lưu huỳnh tạo thành 2-sunfanylbenzothiazole:



9.5 PHẢN ỨNG VÀ TỔNG HỢP CÁC DỊ VÒNG NĂM CẠNH CHỨA HƠN HAI DỊ TỬ

Tương tự các 1,3-azole và 1,2-azole, ta phân biệt các dị vòng năm cạnh chứa hơn hai dị tử thành hai loại chính:

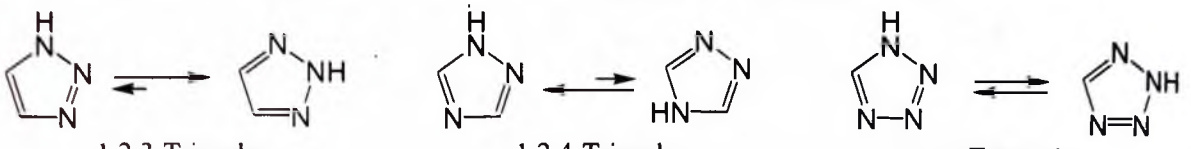
• Các dị vòng chỉ chứa dị tử nitrogen bao gồm các triazole và tetrazole.

• Các dị vòng chứa dị tử nitrogen cùng với các dị tử khác mà tiêu biểu là các oxadiazole và thiadiazole.

Tất cả các dị vòng trên đều là những hợp chất thơm.

9.5.1 Phản ứng của triazole và tetrazole

Hai triazole đồng phân và tetrazole đều tồn tại ở các dạng tautome:



1,2,3-Triazole 1,2,4-Triazole Tetrazole

Riêng 1,2,3-triazole có dẫn xuất benzo, dẫn xuất này cũng tồn tại ở hai dạng tautome:

Benzotriazole

9.5.1.1 1,2,3-Triazole

a) *Tính chất axit – bazơ*

1,2,3-Triazole vừa là bazơ yếu vừa là axit yếu: pK_a(bazơ) 1,17 tức là yếu hơn pirazole (pK_a = 2,5), còn pK_a(axit) 9,4 mạnh hơn phenol (pK_a = 9,9).

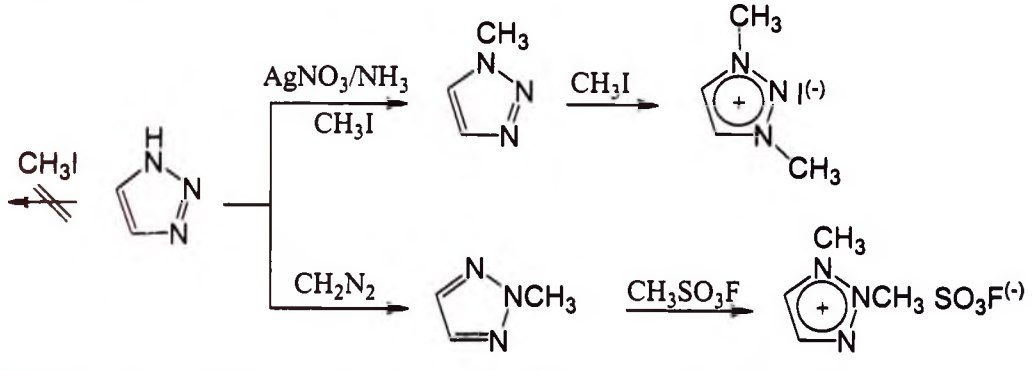
Nhóm thế metyl ở nguyên tử nitrogen gây ảnh hưởng đến tính bazơ tuy yếu, nhưng khác nhau tuỳ theo vị trí của nhóm thế đó. Cụ thể là pK_a(bazơ) của 1-metyl-1,2,3-triazole là 1,25 còn 2-metyl-1,2,3-triazole là < 1.

Về tính axit, vòng benzo cũng như các nhóm thế hút electron ở cacbon đều làm tăng tính axit. Thí dụ pK_a(axit):

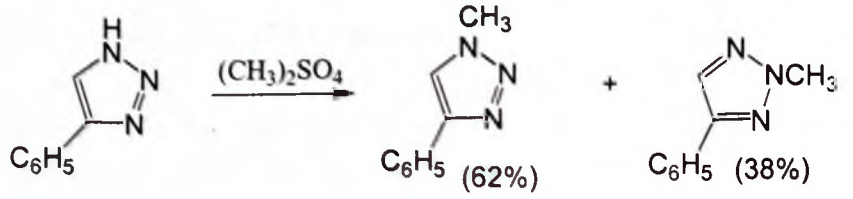
1,2,3-Triazole	9,40	Benzotriazole	8,20
4,5-Đibromo-1,2,3-triazole..	5,37	5-Clorobenzotriazole.....	7,70
4,5-Đixiano-1,2,3-triazole...	2,53	4,5,6,7-Tetraclorobenzotriazole.....	5,48

b) Ankyl hoá và axyl hoá ở nguyên tử nitrogen

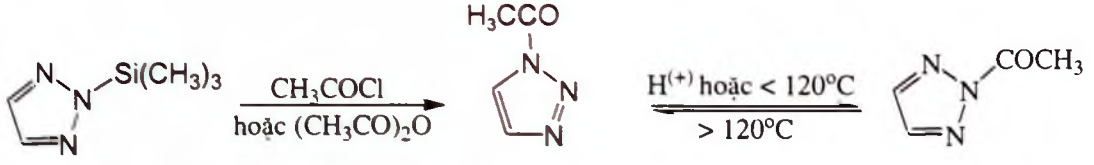
Phản ứng ankyl hoá 1,2,3-triazole thường khó khăn ở điều kiện bình thường, song lại rất dễ dàng với *N*-anion. Các tác nhân ankyl hoá có thể là ankyl halogenua, điankyl sunfat, diazoankan, metyl tosylat... Thí dụ:



4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazole tác dụng với đimetyl sunfat cho hỗn hợp hai sản phẩm:



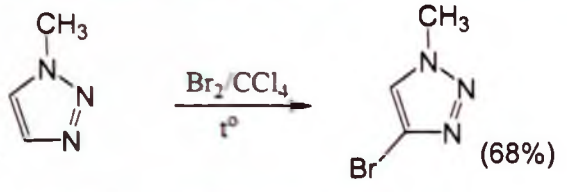
1,2,3-Triazole có thể bị axyl hoá bằng cách thông thường nhờ axyl halogenua hoặc anhiđrit axit. 2-Trimetylsilyl-1,2,3-triazole bị axyl hoá một cách êm dịu cho 2-axyl-1,2,3-triazole:



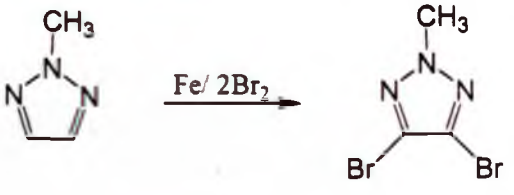
c) *Halogen hoá ở nguyên tử cacbon*

1,2,3-Triazole tác dụng với brom cho dẫn xuất 4,5-đibromo, với một lượng dư natri hipobromit cho 1,4,5-tribromo-1,2,3-triazole.

1-Metyl-1,2,3-triazole tác dụng với brom cho 1-metyl-4-bromo-1,2,3-triazole:

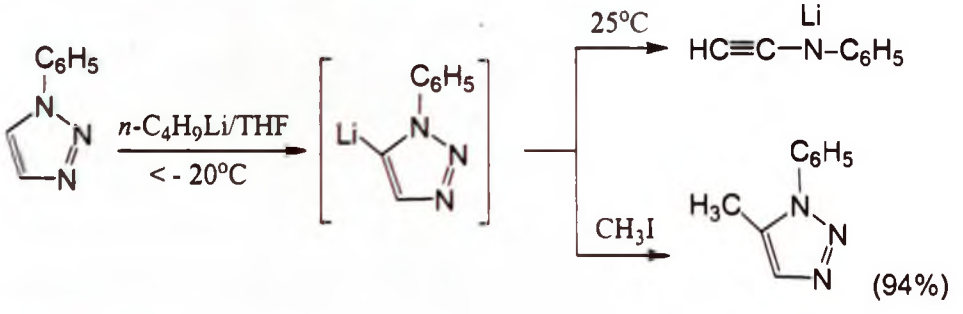


2-Metyl-1,2,3-triazole có khả năng phản ứng kém hơn, song nếu có mặt bột sắt sẽ sinh ra 4,5-đibromo-2-metyl-1,2,3-triazole:



d) *C-Lithio hoá*

1,2,3-Triazole *N*-thế có thể bị lithio hoá trực tiếp ở nguyên tử cacbon, song phải giữ ở nhiệt độ thấp để tránh sự phân huỷ. Thí dụ:



9.5.1.2 1,2,4-Triazole

a) *Tính chất axit - bazơ*

1,2,4-Triazole cũng là một bazơ yếu, đồng thời là một axit yếu. So với 1,2,3-triazole

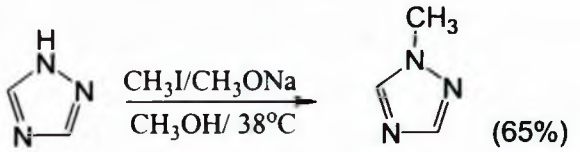
thì 1,2,4-triazole có tính bazơ mạnh hơn (2,45 so với 1,17), còn tính axit thì yếu hơn (10,04 so với 9,40).

Các nhóm thế trong vòng gây ảnh hưởng đáng kể đến tính axit của vòng 1,2,4-triazole. Các nhóm amino và metyl làm giảm tính axit (tăng pK_a), trong khi đó nhóm phenyl và nguyên tử clo làm tăng tính axit:

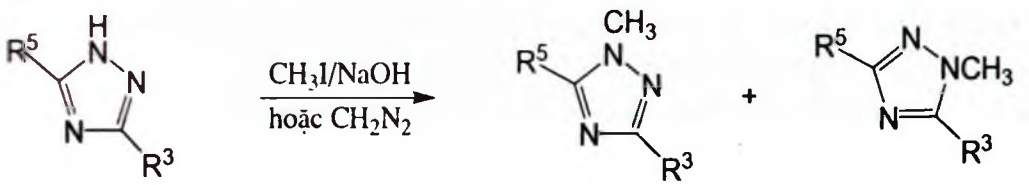
Hợp chất	pK_a(axit)
1,2,4-Triazole.....	10,04
3-Metyl-1,2,4-triazole	10,70
3-Amino-1,2,4-triazole	11,10
3-Phenyl-1,2,4-triazole	9,60
3,5-Đicloro-1,2,4-triazole.....	5,20

b) *Ankyl hoá và axyl hoá*

Phản ứng ankyl hoá thường xảy ra ở N^1 (khi chưa có nhóm thế, N^1 và N^2 như nhau). Thí dụ:

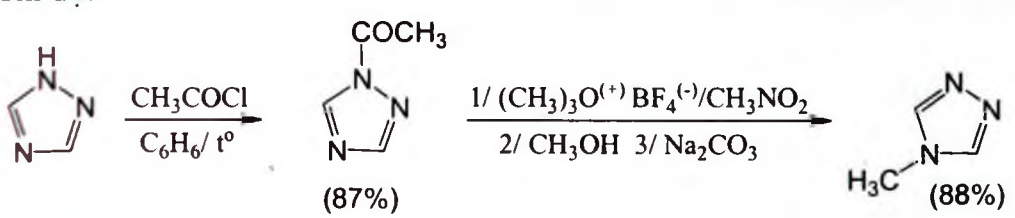


Nếu như ở các vị trí 3 và 5 có nhóm thế khác nhau, phản ứng ankyl hoá sẽ cho hai sản phẩm đồng phân:



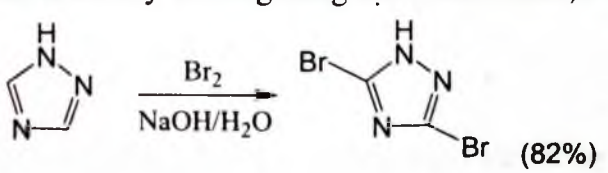
Aryl halogenua đã được hoạt hoá và 2- hoặc 4-halopiriđin cũng có thể được dùng để aryl hoá 1,2,4-triazole, phản ứng ưu tiên xảy ra ở vị trí 1.

Tương tự như ankyl hoá và aryl hoá, phản ứng axyl hóa cũng thường xảy ra ở vị trí 1; chính nhờ phản ứng này làm giai đoạn chuẩn bị, người ta tổng hợp được 4-ankyl-1,2,4-triazole. Thí dụ:

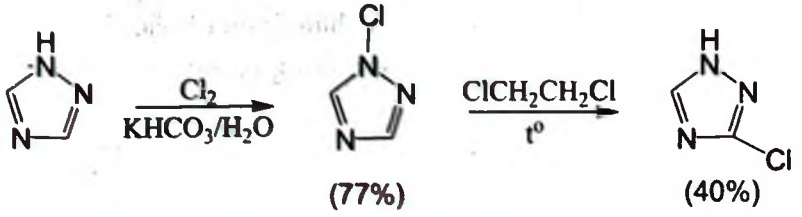


c) *Halogen hoá ở nguyên tử cacbon*

Brom hoá 1,2,4-triazole dễ xảy ra trong dung dịch kiềm cho 3,5-đibromo-1,2,4-triazole:



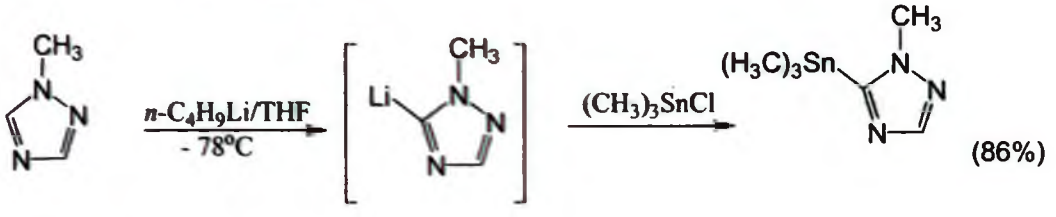
Clo tác dụng với 1,2,4-triazole sinh ra dễ xuất N^1 – Cl, sản phẩm này có thể chuyển vị nhờ nhiệt cho sản phẩm 3-cloro:



5-Cloro và 5-bromo-1,2,4-triazole được tổng hợp từ 5-amino-1,2,4-triazole qua giai đoạn điazo hoá.

d) *C-Lithio hoá*

1,2,4-Triazole đã được bảo vệ ở vị trí N^1, dễ dàng bị lithio hoá ở vị trí số 5. Dẫn xuất 5-lithio thu được tương đối bền hơn 5-lithio-1,2,3-triazole, song cũng dễ dàng chuyển hoá thành các dẫn xuất khác. Thí dụ:



9.5.1.3 Tetrazole

a) *Tính chất axit – bazơ*

Tetrazole có tính axit tương đương thậm chí còn mạnh hơn axit cacboxylic, vì thế còn gọi là *axit tetrazolic*. Tương tự dãy axit cacboxylic, nhóm đẩy electron ở tetrazole làm giảm pK_a, còn các nhóm hút electron thì gây hiệu ứng ngược lại. Chẳng hạn, $K_a.10^5$ của các axit 5-aryltetrazolic hay 5-aryltetrazole ($XC_6H_4CN_4H$) và của các axit benzoic (XC_6H_4COOH) được xác định trong etanol – nước 50% như sau:

Nhóm thế X	$XC_6H_4CN_4H$	XC_6H_4COOH
H	1,05	0,178
p-CH_3	0,67	0,115
p-CH_3O	0,56	0,085
m-Br	4,13	0,603
p-Br	2,06	0,447
p-Cl	3,23	-
p-NO_2	20,2	2,950

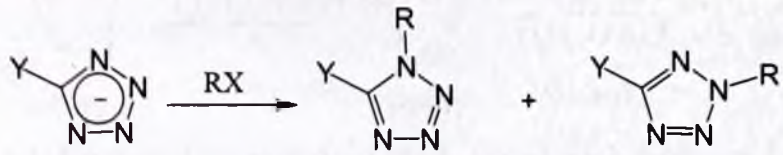
Ảnh hưởng của nhóm thế X nối trực tiếp vào vị trí số 5 của vòng tetrazole cũng tuân theo quy luật chung đã nêu, tức là các nhóm đẩy electron làm giảm tính axit, còn các nhóm hút electron làm tăng tính axit. Thí dụ pK_a của một số 5-XCN_4H:

X :	NH_2	CH_3	H	Cl	CF_3
pK_a:	5,93	5,56	4,89	2,07	1,14

Bên cạnh tính axit, tetrazole còn có tính bazơ rất yếu, với pK_a trong dung dịch nước của axit sunfuric là -3,0.

b) *Ankyl hoá ở nguyên tử nitrogen*

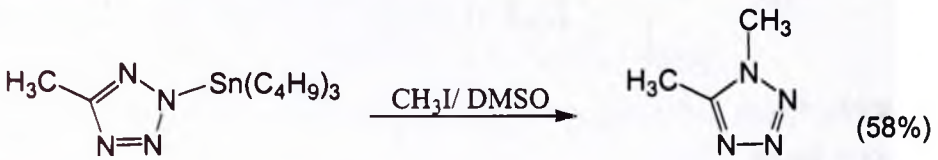
Tetrazole có thể được ankyl hoá bởi ankyl halogenua, điankyl sunfat, điazoankan. Phản ứng ankyl hóa anion tetrazolat bằng ankyl halogenua hoặc điankyl sunfat có thể xảy ra ở N^1 và N^2 tạo thành hỗn hợp của hai sản phẩm đồng phân:



Tỉ lệ giữa hai đồng phân N^2-R : N^1-R phụ thuộc vào các điều kiện ankyl hoá và ảnh hưởng của nhóm thế 5-Y. Nói chung, các nhóm thế đẩy electron ở C^5 làm thuận lợi cho phản ứng ở N^1, trong khi các nhóm thế hút electron làm thuận lợi cho phản ứng ở N^2. Thí dụ đối với phản ứng metyl hoá 5-Y-tetrazolat bằng CH_3I:

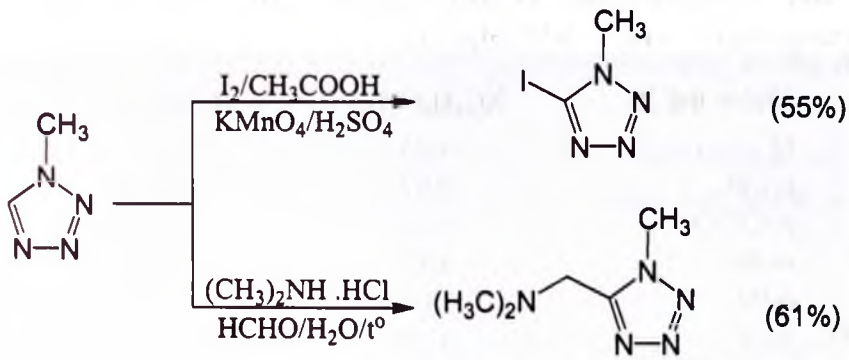
Y :	$C_6H_5CH=NNH$	CH_3	NO_2	CF_3
N^2–R : N^1–R :	1 : 6	~ 0 : 1	3 : 1	6 : 1

Để ankyl hoá một cách chọn lựa vào vị trí N^1 người ta có thể khoá vị trí N^2 bằng nhóm tri-*n*-butylstanyl rồi mới cho tác dụng với tác nhân ankyl hoá. Thí dụ:



c) *Thế electrophin ở nguyên tử cacbon*

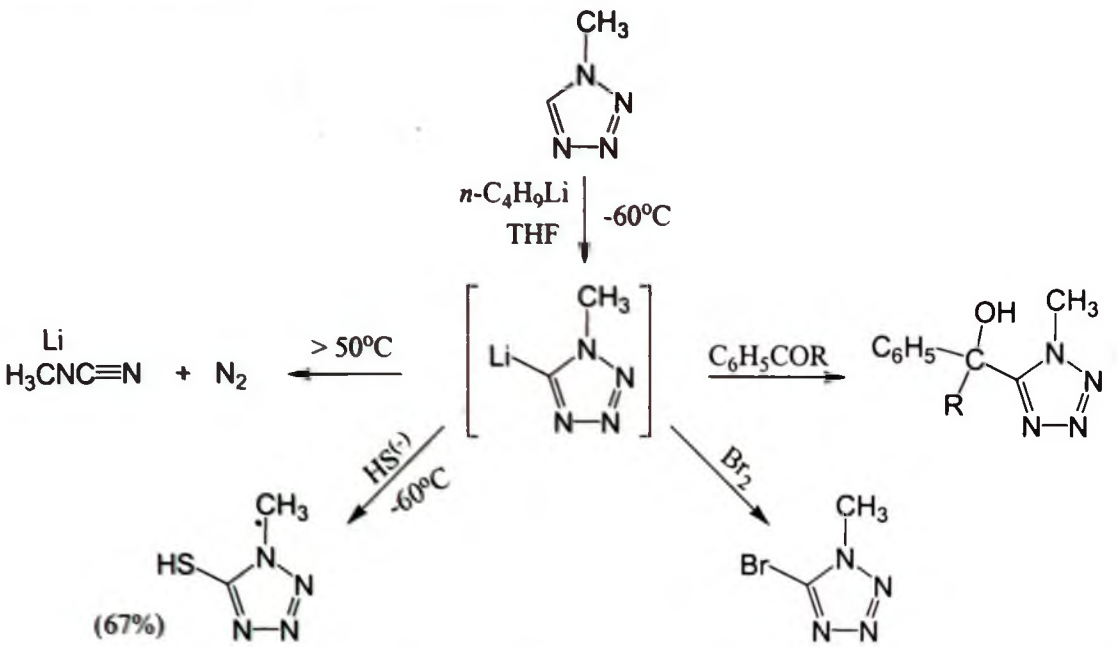
Tetrazole có thể tham gia một số phản ứng thế electrophin ở C^5 như brom hoá, iot hoá, thuỷ ngân hoá... và cả phản ứng *Mannich*. Thí dụ:



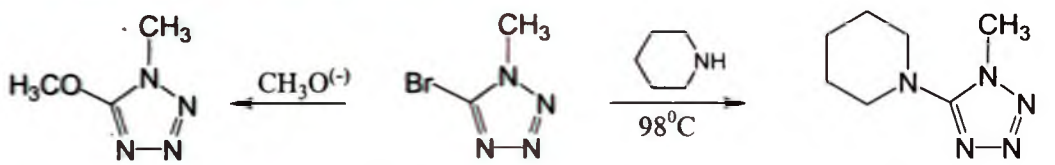
Brom hoá 1-phenyltetrazole xảy ra ở C^5 của dị vòng, song nitro hoá lại chỉ xảy ra ở vị trí *para* của gốc phenyl.

d) *Phản ứng tạo thành và chuyển hoá dẫn xuất 5-lithio*

1-Metyltetrazole tác dụng với *n*-butyllithi cho dẫn xuất 5-lithio bền ở -60°C. Dẫn xuất này dễ bị chuyển hoá theo các hướng khác nhau:

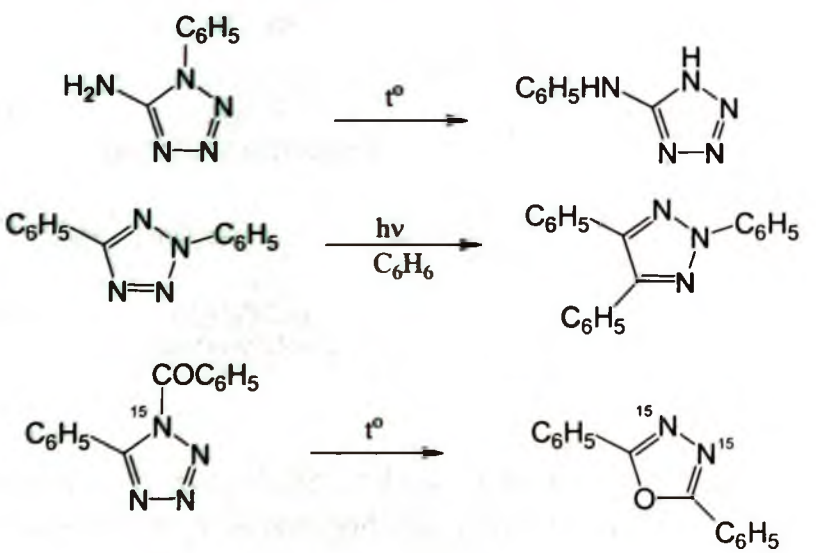


Nguyên tử 5-Br trong phân tử 5-bromo-1-metyltetrazole dễ dàng tác dụng với tác nhân nucleophin cho sản phẩm thay thế. Thí dụ:



e) *Các phản ứng nhiệt hoá và quang hoá*

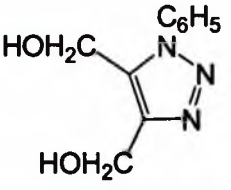
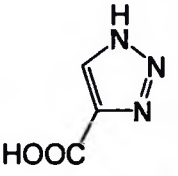
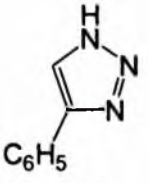
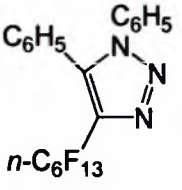
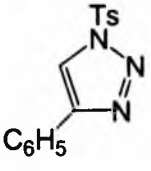
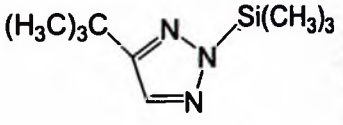
Nhờ tác dụng của nhiệt và ánh sáng, nhiều dẫn xuất của tetrazole có thể bị chuyển hoá theo những hướng khác nhau, trong đó có sự chuyển vị phân tử và sự chuyển đổi dị vòng. Thí dụ:



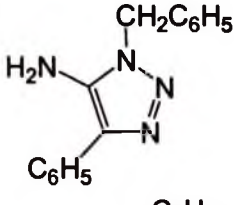
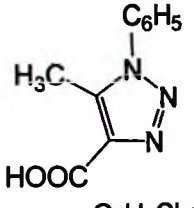
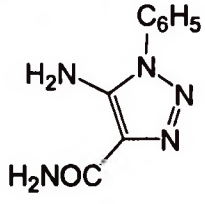
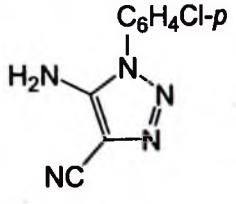
9.5.2 Tổng hợp triazole và tetrazole

9.5.2.1 1,2,3-Triazole

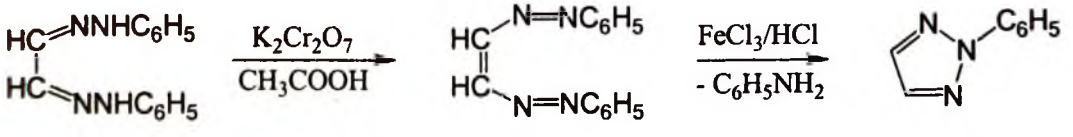
a) Đa số các phương pháp tổng hợp vòng 1,2,3-triazole dựa trên phản ứng cộng–đóng vòng một azit với một hợp chất không no (thường là dẫn xuất của axetilen hoặc một hợp chất tương đương):

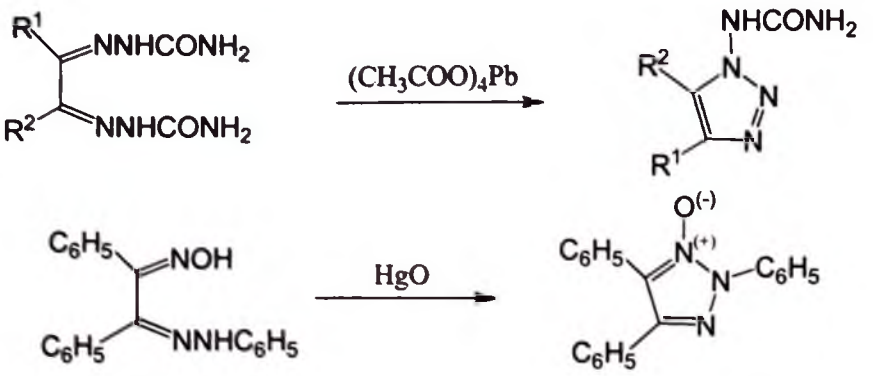
Azit Axetilen	1,2,3-Triazole	Azit Axetilen	1,2,3-Triazole
$C_6H_5N_3$ $HOH_2CC{\equiv}CCH_2OH$		HN_3 $HC{\equiv}CCOOH$	
NaN_3 $C_6H_5C{\equiv}CH$		$C_6H_5N_3$ $n\text{-}C_6F_{13}C{\equiv}CC_6H_5$	
TsN_3 $C_6H_5C{\equiv}CH$		$(CH_3)_3SiN_3$ $(H_3C)_3CC{\equiv}CH$	

b) Azit cũng có thể ngưng tụ với các hợp chất có chứa nhóm metylen linh động nhờ chất xúc tác bazơ sinh ra các dẫn xuất N^1-thế của 1,2,3-triazole. Thí dụ:

Azit Hợp chất metylen linh động	1,2,3-Triazole	Azit Hợp chất metylen linh động	1,2,3-Triazole
$C_6H_5CH_2N_3$ $C_6H_5CH_2CN$		$C_6H_5N_3$ $CH_3COCH_2COOC_2H_5$	
$C_6H_5N_3$ $N{\equiv}CCH_2CONH_2$		$p\text{-}ClC_6H_4N_3$ $N{\equiv}CCH_2C{\equiv}N$	

c) Một phương pháp khác cũng được dùng phổ biến để tổng hợp 1,2,3-triazole là đóng vòng bis-hiđrazon của hợp chất 1,2-đicacbonyl và các hợp chất tương tự. Thí dụ:

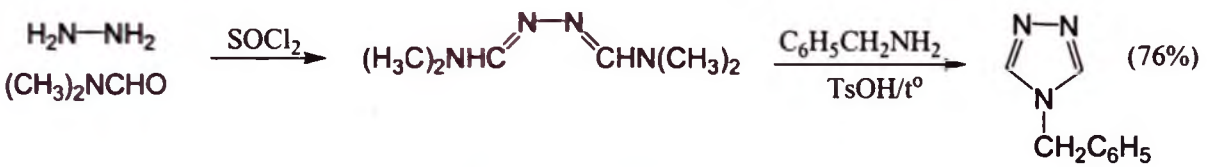




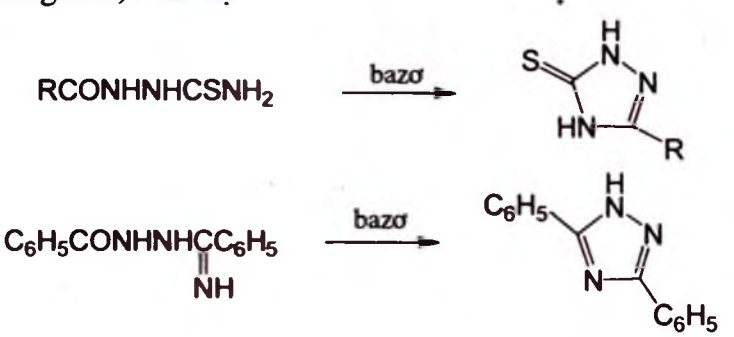
9.5.2.2 1,2,4-Triazole

a) Phương pháp đơn giản tổng hợp 1,2,4-triazole là đi từ *N*,*N*'-điaxylhiđrazin và amin bậc một hoặc amoniac. Tuy vậy, phản ứng đòi hỏi điều kiện rất khắc nghiệt. Thí dụ:

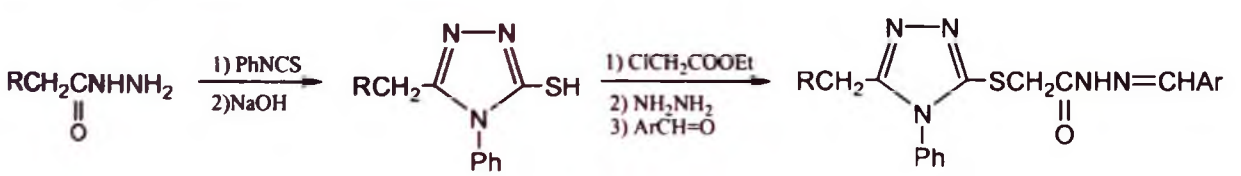
Sản phẩm ngưng tự giữa hiđrazin và DMF có thể đóng vòng với amin bậc một, cho 1,2,4-triazole. Thí dụ :

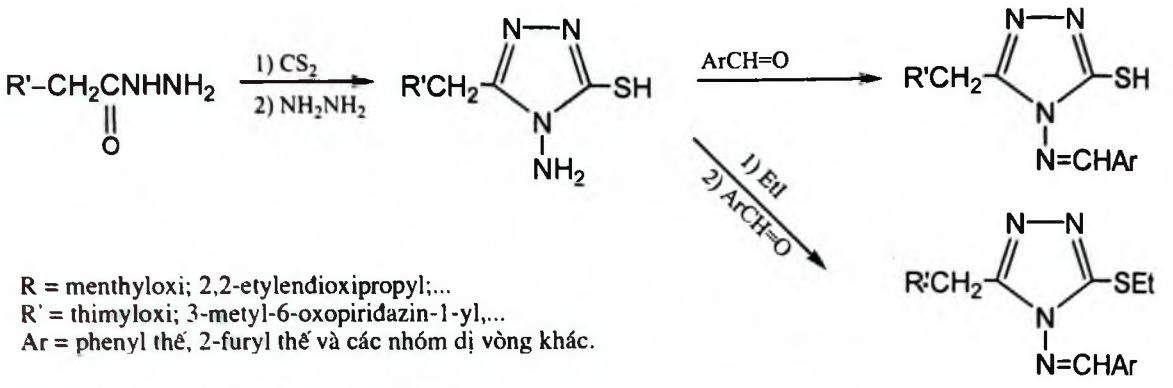


b) Các dẫn xuất axyl của semicacbazit, thiosemicacbazit hoặc aminoguaniđin cũng là nguồn nguyên liệu tổng hợp 1,2,4-triazole. Phản ứng đóng vòng xảy ra nhờ sự có mặt của bazơ (không được dùng axit). Thí dụ:



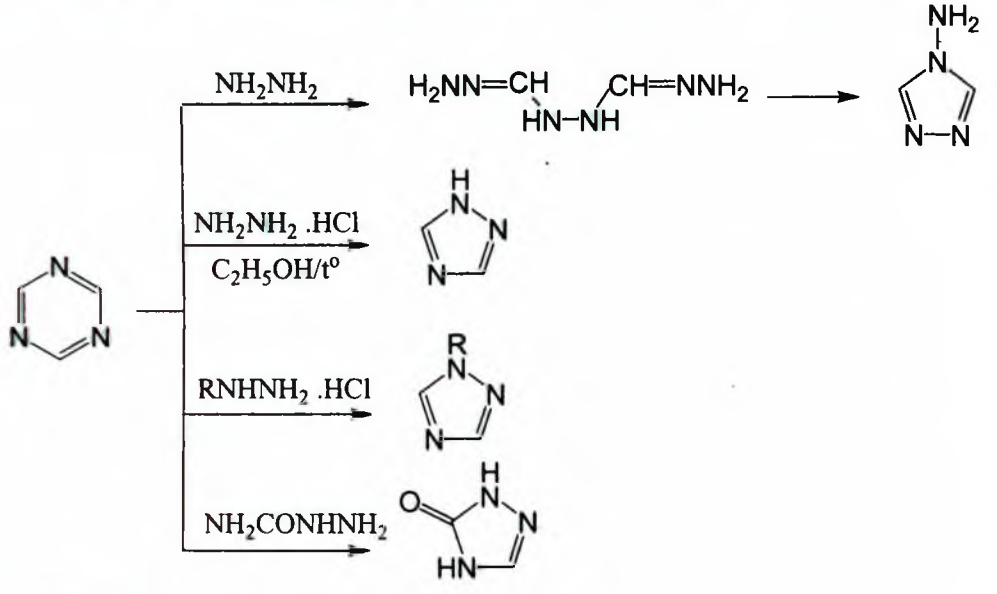
Tác giả của sách này cùng các cộng sự đã tổng hợp và nghiên cứu một số dãy dẫn xuất của 1,2,4-triazole theo sơ đồ sau :





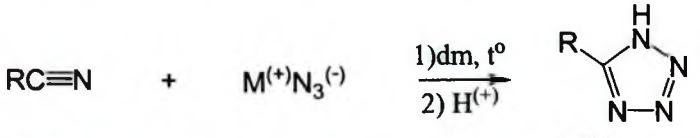
R = menthyloxi; 2,2-etylendioxipropyl;...
R' = thimyloxi; 3-metyl-6-oxopiriđazin-1-yl,...
Ar = phenyl thế, 2-furyl thế và các nhóm dị vòng khác.

c) Đi từ 1,3,5-triazin và hiđrazin có thể tổng hợp 1,2,4-triazole với các nhóm thế khác nhau:

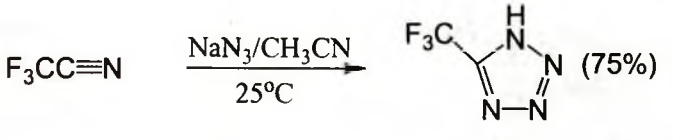


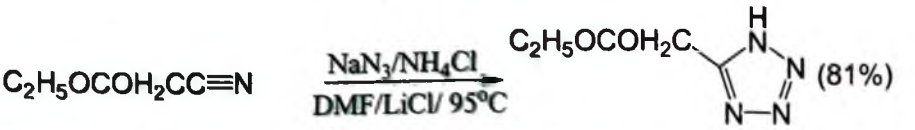
9.5.2.3 Tetrazole

a) Phương pháp thường dùng để tổng hợp dẫn xuất thế ở vị trí 5 của tetrazole là cho anion azit cộng vào nitrin:

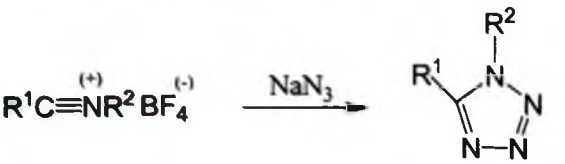


Phản ứng chịu ảnh hưởng của bản chất ion kim loại $M^{(+)}$ và dung môi được dùng, cũng như bản chất của nhóm R. Điều kiện thuận lợi là dùng $NH_4^{(+)}N_3^{(-)}$ trong DMF với R là nhóm thế hút electron. Tuy vậy, có trường hợp không dùng được NH_4N_3. Chẳng hạn, khi tổng hợp 5-vinyltetrazole nếu dùng $Al(N_3)_3$ thì phản ứng dễ dàng, trái lại nếu dùng NH_4N_3 hoặc NaN_3 thì không thành công. 5-Aryltetrazole và 5-hetaryltetrazole được tổng hợp dễ dàng trong trong hỗn hợp butanol và axit axetic, đặc biệt khi aryl chứa nhóm thế hút electron. 5-(Trifluorometyl)tetrazole được tổng hợp từ trifluoroaxetonitrin đạt hiệu suất 75%; còn 5-(etoxicacbonylmetyl)tetrazole được tổng hợp theo phương pháp tương tự với hiệu suất tới 81%:

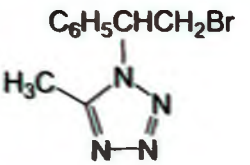




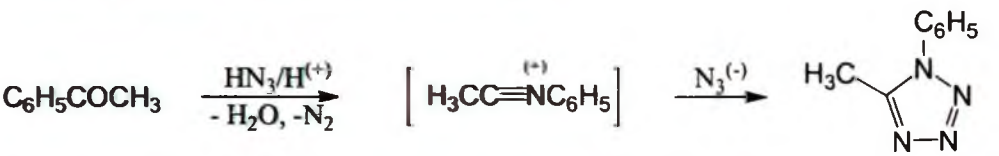
b) Thay nitrin bằng ion nitrili là phương pháp tổng hợp tetrazole 1,5-hai lần thế:



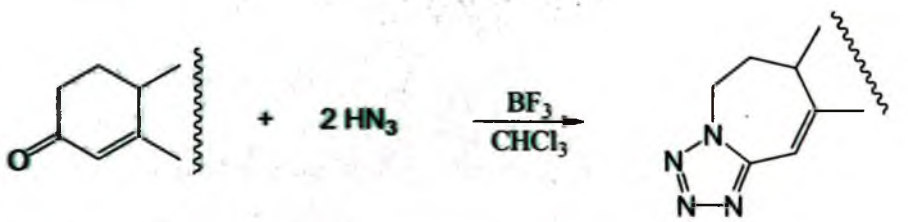
Chẳng hạn, phản ứng của stiren với Br_2 và $AgClO_4$ trong axetonitrin có chứa anion azit cho dẫn xuất sau đây của tetrazole:



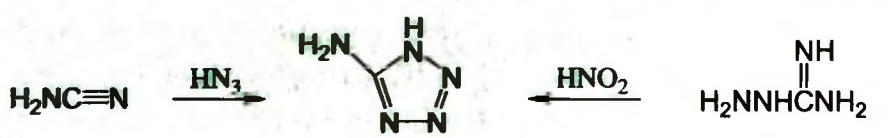
Hướng tổng hợp khác cũng đi qua ion nitrili là cho xeton tác dụng với hai đương lượng axit hiđrazoic trong môi trường axit. Thí dụ:



Phương pháp này được áp dụng để chuyển các xeton steroit thành hệ steroit chứa vòng tetrazole dung hợp theo sơ đồ sau:

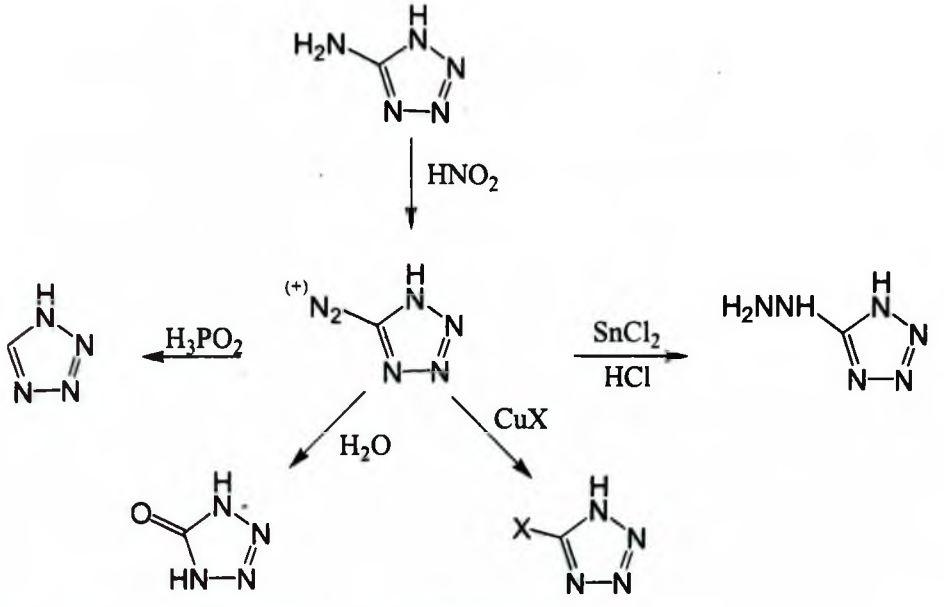


c) Phương pháp tổng hợp quan trọng là đi từ 5-aminotetrazole, một hợp chất thương mại được tổng hợp từ xianamit và axit hiđrazoic hoặc bằng cách điazo hoá aminoguanidin:



Xianamit — 5-Aminotetrazole — Aminoguanidin

Điazo hoá aminotetrazole rồi thực hiện các phản ứng như khử, *Sandmeyer*, ... sẽ thu được tetrazole và các dẫn xuất ở vị trí số 5:

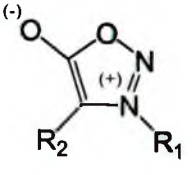


9.5.3 Phản ứng của oxađiazole và thiađiazole

Về lí thuyết, oxađiazole cũng như thiađiazole đều có bốn đồng phân về vị trí tương hỗ của các dị tử (xem công thức cấu tạo ở trang 462):

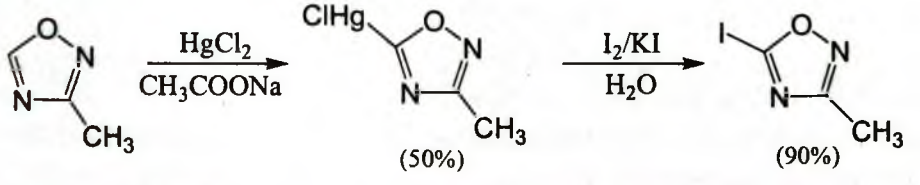
Trong thực tế, 1,2,3-oxađiazole tồn tại hoàn toàn ở dạng đồng phân mạch hở là một điazoxeton:

Tuy nhiên, hợp chất mesoionic của nó gọi là *sydnon*, lại bền vững:



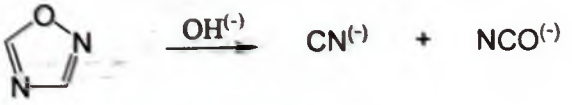
9.5.3.1 1,2,4- Oxađiazole

a) Do tính thơm rất kém, phản ứng thế electrophin ở 1,2,4-oxađiazole không xảy ra, trừ một số trường hợp halogen hoá và thuỷ ngân hoá:

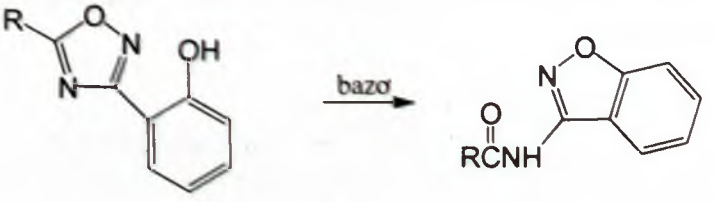


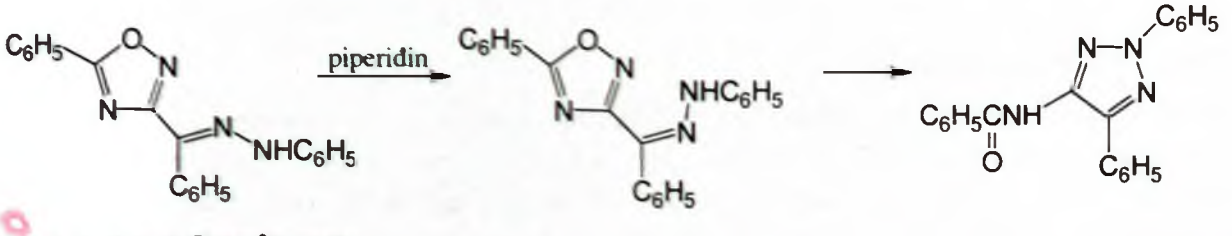
Trong phân tử 3-(2-furyl)-1,2,4-oxađiazole, vòng oxađiazole đóng vai trò của một nhóm thế hút electron và phản ứng nitro hoá xảy ra ở C^5 của vòng furan.

b) Nguyên tử halogen ở C^5 của 1,2,4-oxađiazole dễ bị thay thế nucleophin bởi các nhóm hiđroxi, ankoxi, amino... Song chính 1,2,4-oxađiazole không bền với kiềm:



Sự có mặt của bazơ đôi khi làm cho vòng 1,2,4-oxađiazole chuyển hoá thành dị vòng khác. Ví dụ:



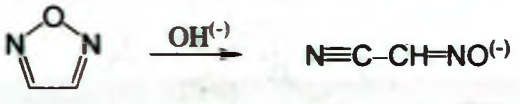


9.5.3.2 1,2,5-Oxađiazole

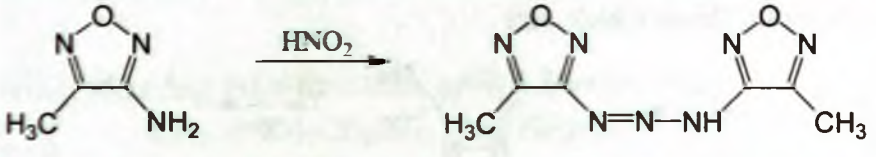
1,2,5-Oxađiazole có tên thông thường là *furazan*, còn *N*-oxit của nó có tên thông thường là *furoxan*.

a) Furazan khá bền với các tác nhân electrophin. Khi nitro hoá và halogen hoá các arylfurazan, phản ứng xảy ra ở vòng benzen.

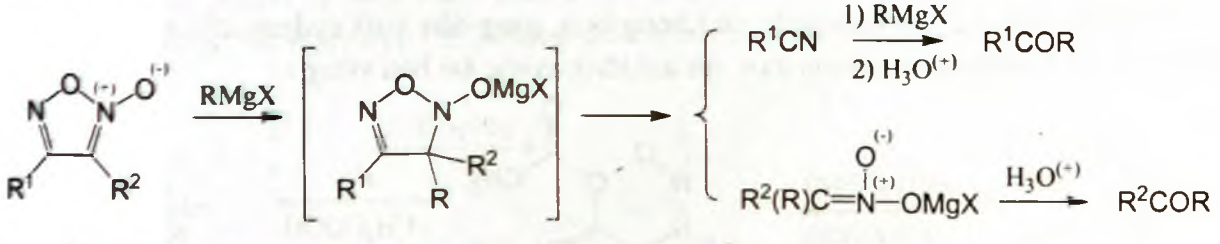
Furazan cũng bền vững đối với axit. Với axit clohiđric, điphenylfurazan bền vững tới 200°C. Trái lại, với kiềm thì furazan kém bền, dễ bị mở vòng:



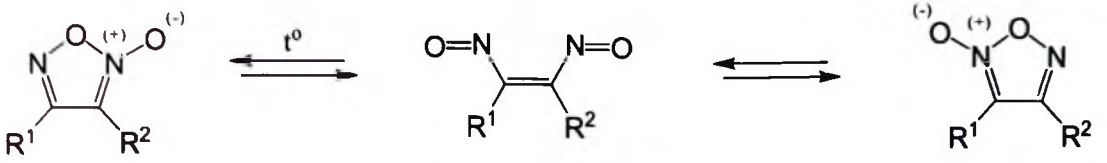
b) Các nhóm thế ở vòng furazan có tính chất như những nhóm tương ứng ở vòng thơm. Chẳng hạn, 3,4-đimetylfurazan dễ bị oxi hoá bởi $KMnO_4$ cho axit metylfurazancacboxylic và axit furazandicacboxylic; điazo hoá 3-amino-4-metylfurazan cho sản phẩm ghép là một triazen:



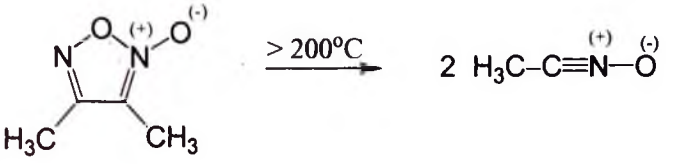
c) Tương tự furazan, furoxan có khả năng phản ứng rất kém với các tác nhân electrophin; arylfuroxan bị nitro hoá và halogen hoá ở nhóm aryl. Hợp chất cơ magie tác dụng với furoxan cho nitrin và xeton theo cơ chế như sau:



Khi đun nóng, furoxan tự đồng phân hoá đi qua chất trung gian là một hợp chất đinitroso không no:



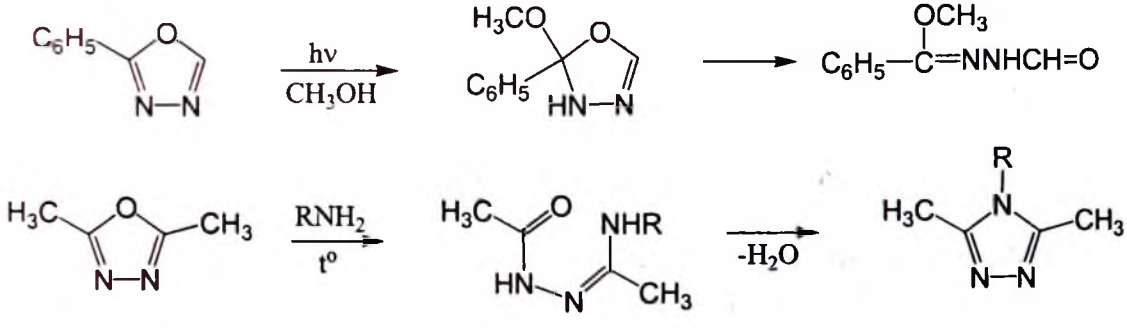
Ở nhiệt độ >200°C furoxan bị mở vòng sinh ra nitrin oxit. Phản ứng này được dùng để tổng hợp axetonitrin oxit:



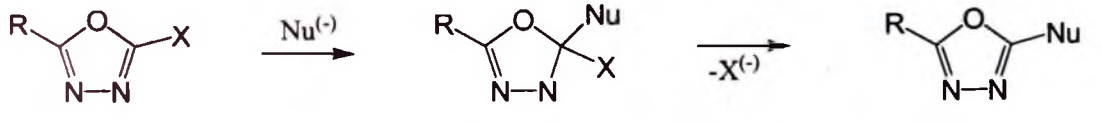
9.5.3.3 1,3,4-Oxađiazole

a) Mật độ electron thấp ở cacbon cùng với khả năng proton hoá ở nitrogen là nguyên nhân chính làm cho khả năng thế electrophin của 1,3,4-oxađiazole rất kém. Người ta chưa thành công trong các cố gắng nitro hoá, sunfo hoá, và halogen hoá dị vòng này. Khi cho 2-furoyl clorua tác dụng với 2-phenyl-1,3,4-oxađiazole có mặt trietylamin chỉ thu được 2-(2-furoyl)-5-phenyl-1,3,4-oxađiazole với hiệu suất rất thấp.

b) Tác dụng của các tác nhân nucleophin đối với 1,3,4-oxađiazole thường dẫn tới sự mở vòng hoặc sự tạo thành dị vòng khác. Thí dụ:



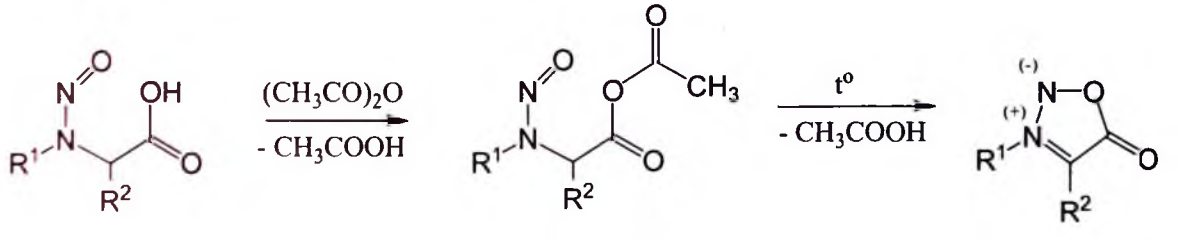
Tuy vậy, 2-cloro- hoặc 2-metylsunfonyl-1,3,4-oxađiazole có thể tham gia phản ứng thế nucleophin với amin, thioure hoặc azit...



X = Cl, SO_2CH_3 ; Nu = NHR, N_3....

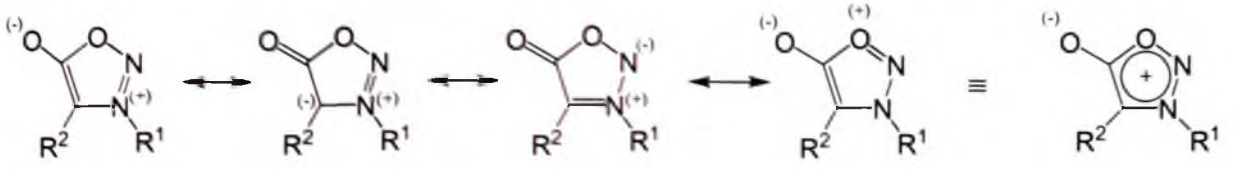
9.5.3.4 Sydnon - dẫn xuất của 1,2,3-oxađiazole

Như đã biết, 1,2,3-oxađiazole rất không bền, song dẫn xuất sydnon của nó, sinh ra từ phản ứng của *N*-nitroso-α-amino axit với anhiđrit axetic lại bền vững :



R^1 có thể là ankyl hoặc aryl nhưng không là hiđrogen ; còn R^2 có thể là ankyl, aryl hoặc hiđrogen. Chất tiêu biểu với R^1 là C_6H_5 và R^2 là H được tìm ra ở Đại học *Sydney*, từ đó có tên là *sydnone*.

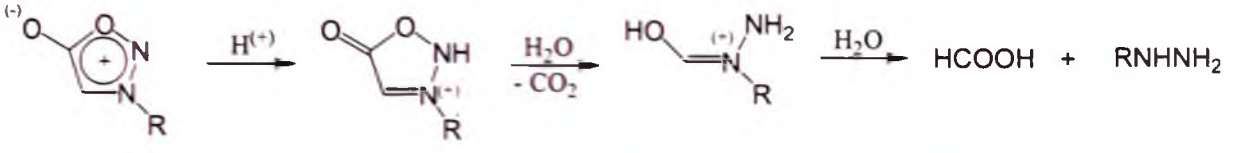
Cấu trúc của các sydnon được biểu diễn bằng các công thức sau:



Cấu trúc trên cho thấy rằng các sydnon có tính thơm. Điều này được chứng minh không chỉ bằng các phương pháp vật lí (nhiễu xạ tia X, cộng hưởng từ hạt nhân,...) mà còn bằng các phương pháp hóa học. Thực vậy, sydnon còn chứa nguyên tử hiđrogen ở vị trí 4 (R^2 = H) tham gia các phản ứng thế electrophin ở vị trí đó, cụ thể là clo hoá (bằng $Cl_2/(CH_3CO)_2O$), brom hoá ($Br_2/NaHCO_3$), nitro hoá (HNO_3/H_2SO_4),...

Sydnon có thể bị thuỷ phân trong môi trường axit hoặc trong môi trường bazơ.

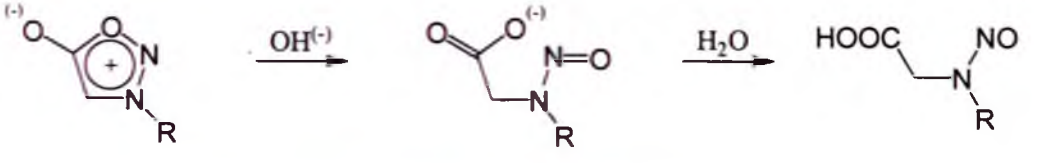
Nếu chất xúc tác là axit, thoạt tiên proton tấn công nguyên tử N^2, sản phẩm cuối cùng là $RNHNH_2$ và HCOOH :



Tốc độ phản ứng thuỷ phân bằng axit giảm theo trình tự về R như sau :

$$(CH_3)_3C >> (CH_3)_2CH >> CH_3CH_2CH_2 >> CH_3$$

Nếu chất xúc tác là bazơ, thoạt tiên $OH^{(-)}$ tấn công C^5, sản phẩm cuối cùng là dẫn xuất *N*-nitroso của α-amino axit :



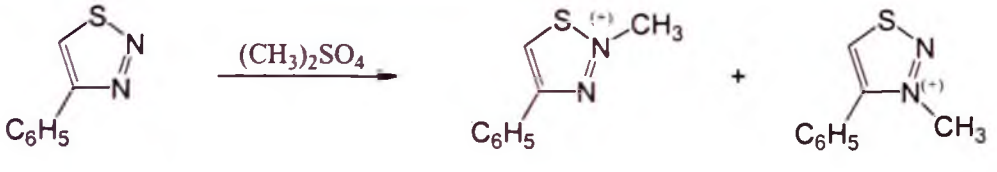
Tốc độ của phản ứng giảm theo trình tự về R như sau :

$$CH_3 > CH_3CH_2CH_2 > (CH_3)_2CH > (CH_3)_3C$$

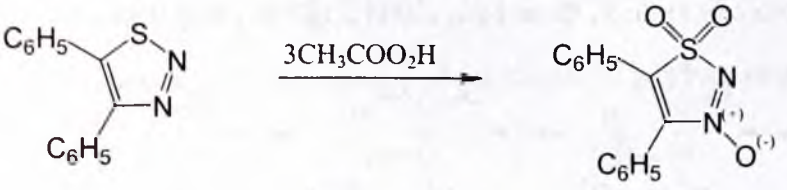
Ngoài những phản ứng trên, sydnon còn tham gia các phản ứng quang hoá học.

9.5.3.5 1,2,3-Thiadiazole

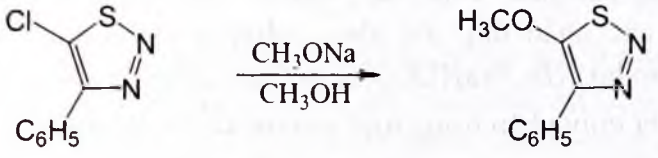
a) 1,2,3-Thiadiazole là một bazơ yếu, muối hiđroclorua không bền trong nước. Đimetyl sunfat tác dụng với 4-phenyl-1,2,3-thiadiazole cho hai đồng phân *N*-metyl:



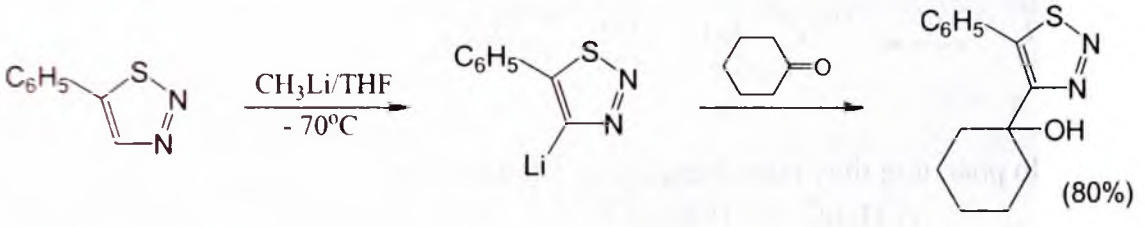
Peraxit tác dụng với 1,2,3-thiađiazole cho *N*-oxit, mà theo phân tích bằng tia X thì đó là N^3-oxit. Nếu dùng ba đương lượng peraxit, phản ứng oxi hoá xảy ra không chỉ ở N^3 mà còn ở nguyên tử lưu huỳnh. Thí dụ:



b) Nguyên tử cacbon của vòng 1,2,3-thiađiazole cũng tham gia một số phản ứng đáng chú ý. Chẳng hạn, 5-cloro-4-phenyl-1,2,3-thiađiazole phản ứng với CH_3ONa cho dẫn xuất 5-metoxi:

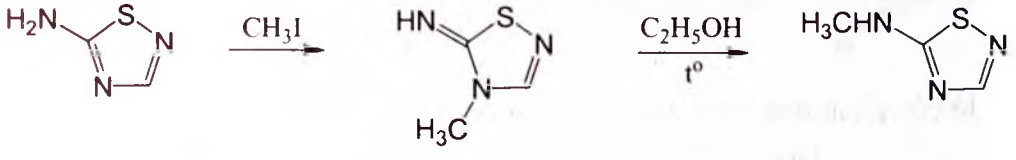


Metylithi có thể C-lithio hoá 5-phenyl-1,2,3-thiađiazole; dẫn xuất C^4-lithio sinh ra *in situ* tác dụng ngay với xiclohexanon theo sơ đồ phản ứng sau:

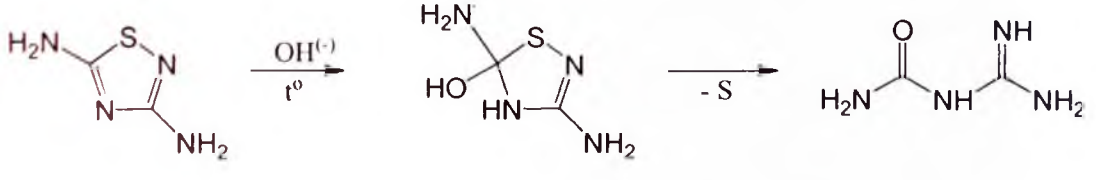


9.5.3.6 1,2,4-Thiađiazole

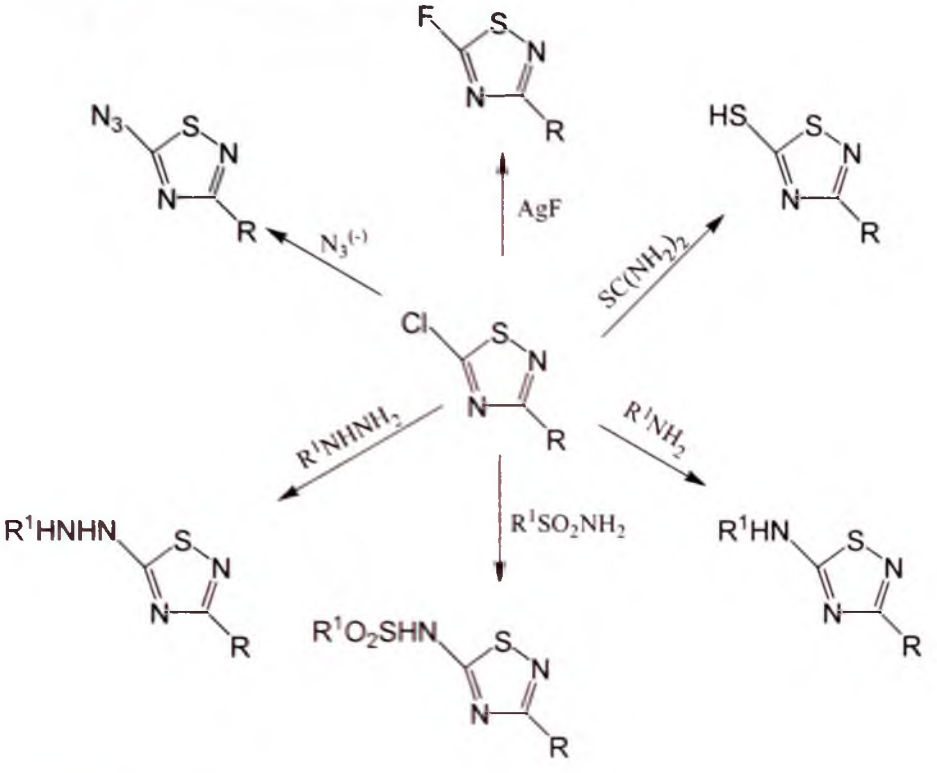
a) 1,2,4-Thiađiazole cũng là bazơ yếu, muối của nó với axit vô cơ rất dễ bị thuỷ phân. Metyl hoá 5-amino-1,2,4-thiađiazole sinh ra dẫn xuất N^4-metyl; khi đun nóng trong etanol dẫn xuất này chuyển vị thành 5-metylamino-1,2,4-thiađiazole:



b) 1,2,4-Thiađiazole rất không bền đối với kiềm: dung dịch kiềm phân huỷ nó thành amoniac, hiđrogen sunfua và lưu huỳnh. Tuy vậy, các nhóm thế ở vị trí 3 và 5 làm tăng rõ rệt tính bền của dị vòng này. Chẳng hạn, 3,5-điphenyl-1,2,4-thiađiazole bền ngay cả đối với axit vô cơ đun nóng, và chỉ bị phân huỷ khi đun sôi lâu với kiềm. 3,5-Điamino-1,2,4-thiađiazole bền đối với kiềm ở nhiệt độ phòng, song khi đun nóng nó bị mở vòng theo sơ đồ phản ứng sau:



c) Phản ứng thế nucleophin có thể xảy ra giữa dẫn xuất 5-cloro của 1,2,4-thiađiazole với nhiều tác nhân nucleophin như amin, hidrazin, azit, thioure... Thí dụ:



9.5.3.7 1,2,5-Thiađiazole

a) 1,2,5-Thiađiazole là một bazơ cực yếu với pK_a = -4,9 (so với 0,6 của piriđazin), khả năng phản ứng với axit và với tác nhân ankyl hoá đều rất kém.

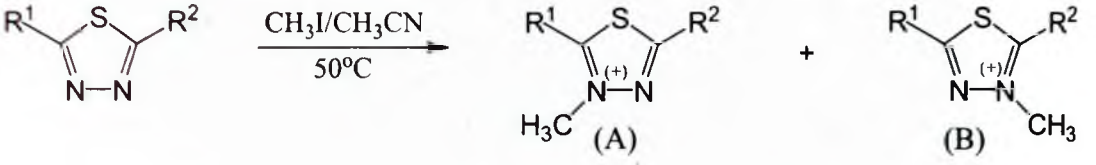
b) Phản ứng thế electrophin thường rất khó. Chẳng hạn, 1,2,5-thiađiazole chưa thế không phản ứng với brom khi có mặt muối sắt(III), cũng không tham gia các phản ứng nitro hoá và axyl hoá *Friedel-Crafts*. Điều bất thường là sự dễ dàng tham gia phản ứng biscloromety hoá: chỉ cần đun hồi lưu 1,2,5-thiađiazole với HCHO, HCl trong axit axetic, ngay cả khi không có chất xúc tác axit *Lewis*, phản ứng đã xảy ra. Rất có thể phản ứng không theo cơ chế electrophin mà theo cơ chế ylit.

c) Phản ứng thế nucleophin có thể xảy ra với 3-cloro-1,2,5-thiađiazole, song hiệu suất không cao. Ankyllithi và hợp chất cơ magie thường tấn công nguyên tử lưu huỳnh dẫn tới sự mở vòng:

Bên cạnh đó, còn xảy ra hướng cộng $R^{(-)}M^{(+)}$ vào liên kết C=N như trường hợp của 1,2,5-thiađiazole với hợp chất cơ magie.

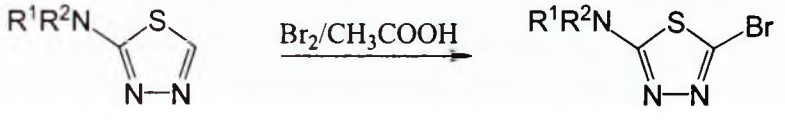
9.5.3.8 1,3,4-Thiađiazole

a) Tính chất quan trọng nổi bật của 1,3,4-thiađiazole là dễ dàng bị ankyl hoá tại nguyên tử nitrogen ở mức có thể so sánh với piriđazin. Phản ứng giữa các điankyl-1,3,4-thiađiazole không đối xứng với metyl iođua trong axetonitrin cho hỗn hợp hai dẫn xuất *N*-metyl với tỉ lệ rất khác nhau, chủ yếu phụ thuộc vào hiệu ứng không gian của hai nhóm thế ankyl. Thí dụ:



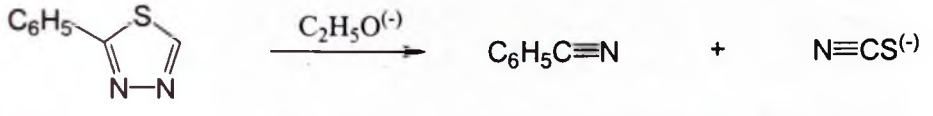
R^1	R^2	A (%)	B (%)
H	CH_3	55	45
CH_3CH_2	CH_3	43,5	56,5
$CH_3CH_2CH_2$	CH_3	42	58
$(CH_3)_2CHCH_2$	CH_3	39	61
$(CH_3)_3C$	CH_3	2,5	97,5
$(CH_3)_2CHCH_2$	CH_3CH_2	45,5	54,5
$(CH_3)_3C$	$(CH_3)_2CH$	8,5	91,5

b) Do mật độ electron ở nguyên tử cacbon khá thấp, 1,3,4-thiađiazole không tham gia các phản ứng như nitro hoá, sunfo hoá, axyl hoá, halogen hoá, v.v... Tuy vậy, các dẫn xuất 2-NR^1R^2 của 1,3,4-thiađiazole lại tác dụng với brom trong axit axetic sinh ra dẫn xuất 5-bromo:



NR^1R^2 có thể là NH_2, $NHCH_3$, $NHCOCH_3$, NHNO,...

c) Tác dụng với các tác nhân nucleophin mạnh thường làm mở vòng 1,3,4-thiađiazole. Thí dụ:

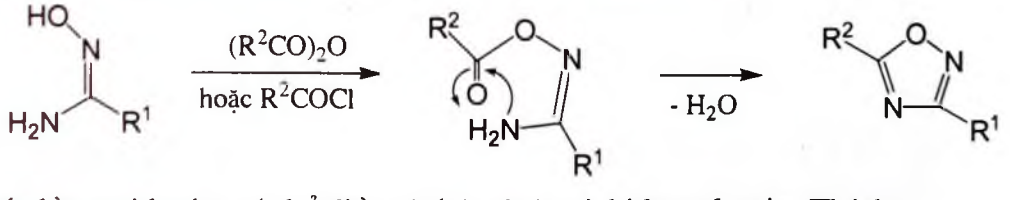


Tuy nhiên, nguyên tử halogen ở vòng 1,3,4-thiađiazole có thể bị thay thế nucleophin bởi nhiều tác nhân như $C_2H_5O^{(-)}$, $CN^{(-)}$, $C_6H_5O^{(-)}$, $HO^{(-)}$, $ArNH_2$, piperiđin,v.v...

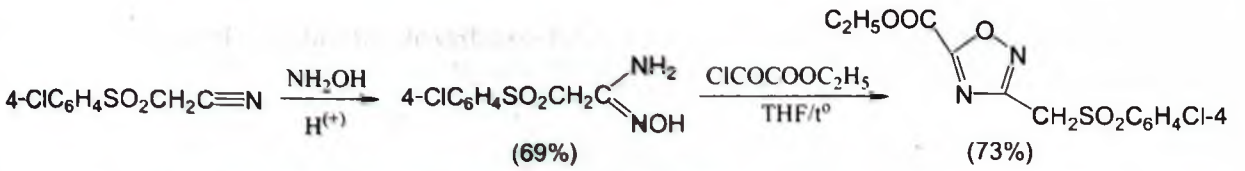
9.5.4 Tổng hợp oxađiazole và thiađiazole

9.5.4.1 1,2,4-Oxađiazole

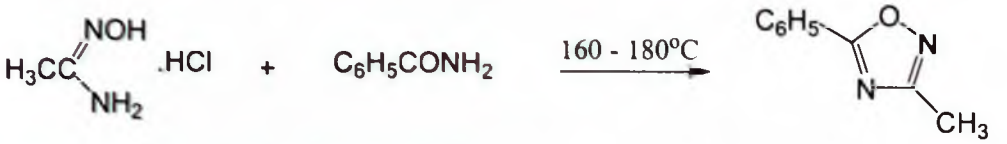
a) Cho amiđoxim tác dụng với clorua axit hoặc anhidrit axit:



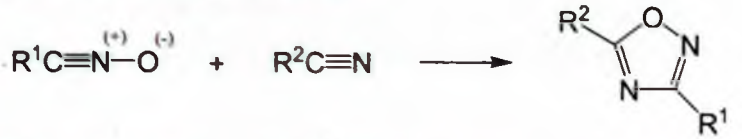
Chất đầu amiđoxim có thể điều chế từ nitrin và hiđroxylamin. Thí dụ:



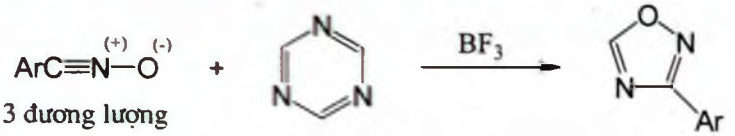
Cải tiến phương pháp này, người ta cho muối của amiđoxim tác dụng với amit. Thí dụ:



b) Cho nitrin oxit cộng-đóng vòng với nitrin:

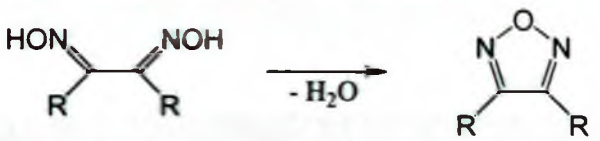


Nitrin oxit dãy thơm khá bền, có thể phân lập được, không những cộng 1,3 với nitrin mà còn cộng 1,3,5-triazin khi có mặt BF_3 cho 3-aryl-1,2,4-oxađiazole với hiệu suất cao:

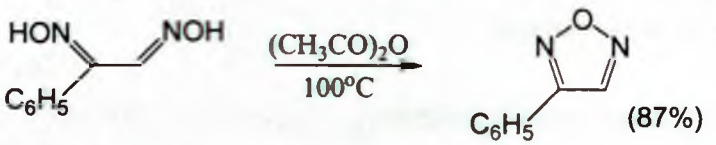


9.5.4.2 1,2,5-Oxađiazole

Phương pháp tổng hợp thường dùng nhất là đehiđrat hoá các 1,2-bisoxim:

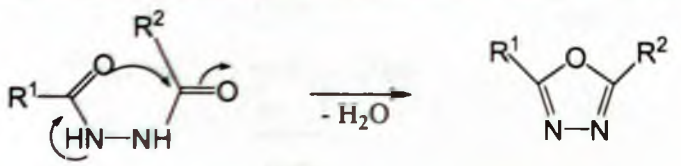


Tác nhân đehiđrat hoá có thể là anhiđrit axetic, anhiđrit sucxinic, axit sunfuric... Thí dụ:



9.5.4.3 1,3,4-Oxađiazole

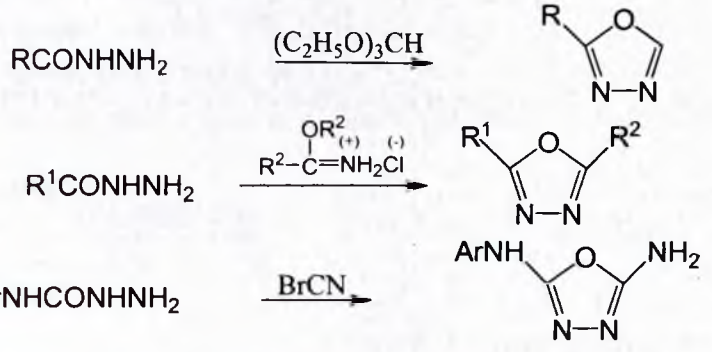
Phương pháp tổng hợp thuận tiện nhất là tách nước-đóng vòng điaxylhiđrazin:



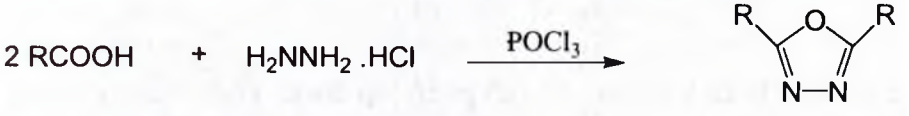
R^1 = H, aryl, ankyl, hetaryl. R^2 = ankyl, aryl, hetaryl, COOR.

Để thực hiện phản ứng đóng vòng trên, có thể dùng $POCl_3$, $SOCl_2$, H_2SO_4... hoặc chỉ cần đun nóng.

Ngoài ra, có thể tổng hợp dẫn xuất của 1,3,4-oxađiazole từ hiđrazit hoặc mở rộng đến 4-arylsemicacbazit theo các sơ đồ phản ứng sau:

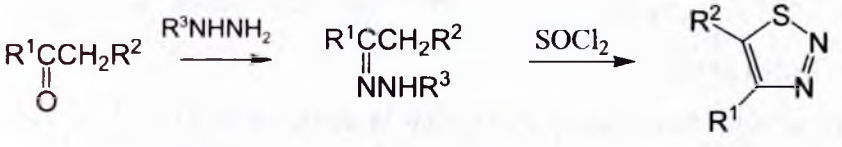


Trong một số trường hợp, để tổng hợp 2,5-điankyl-1,3,4-oxađiazole người ta đun nóng axit cacboxylic và muối hiđrazin clorohiđrat trong phospho oxiclorua:

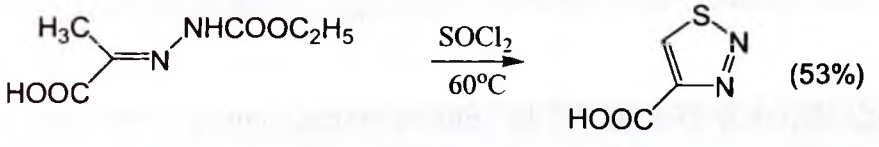


9.5.4.4 1,2,3-Thiađiazole

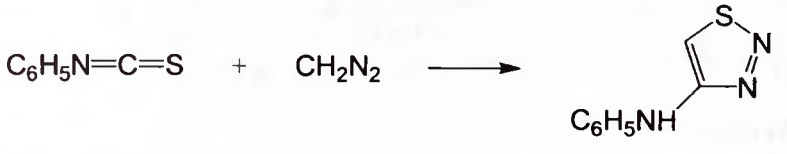
a) Phương pháp tổng hợp được dùng rộng rãi nhất là đi từ hiđrazon của α-metylen xeton và thionyl clorua:



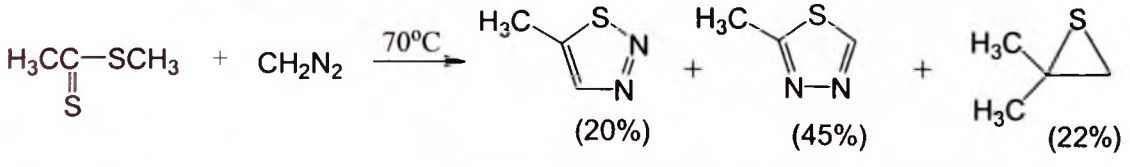
Thí dụ:



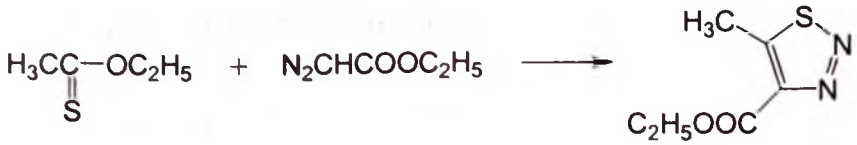
b) Đi từ azoankan là phương pháp được tìm ra rất sớm. Chẳng hạn, cho điazometan cộng-đóng vòng với phenyl isothioxianat:



Điazometan tác dụng với metyl đithioaxetat cho một hỗn hợp gồm hai thiađiazole đồng phân cùng với một thiiran:

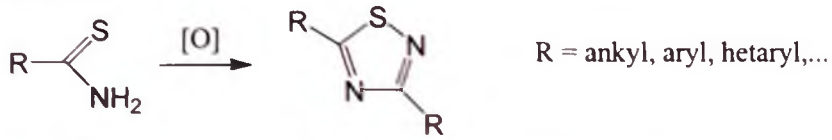


Tuy nhiên, etyl điazoaxetat tác dụng với *O*-etyl thionoaxetat chỉ tạo ra hầu như một sản phẩm là 4-etoxicacbonyl-5-metyl-1,2,3-thiađiazole:



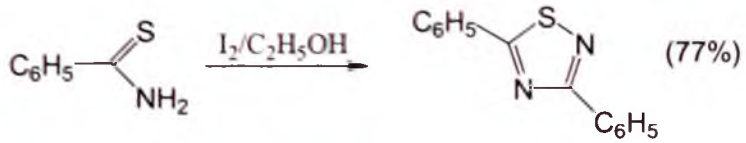
9.5.4.5 1,2,4-Thiađiazole

a) 1,2,4-Thiađiazole chứa hai nhóm thế đồng nhất ở các vị trí 3 và 5 được tổng hợp bằng cách oxi hoá thioamit:

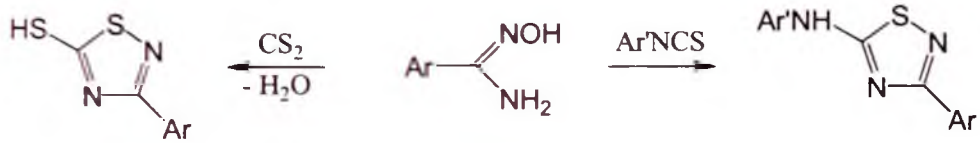


R = ankyl, aryl, hetaryl,...

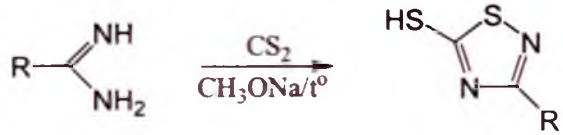
Chất oxi hoá rất đa dạng, có thể là halogen, hiđrogen peroxit, thionyl clorua, sunfuryl clorua, amoni persunfat, axit nitrơ,... Thí dụ:



b) Amiđoxim tác dụng với CS_2 cho 5-sunfanyl-1,2,4-thiađiazole, còn với isothioxianat thì cho 5-amino-1,2,4-thiađiazole:



Amiđin tác dụng với CS_2 có mặt lưu huỳnh cũng tạo ra 5-sunfanyl-1,2,4-thiađiazole với hiệu suất trung bình:

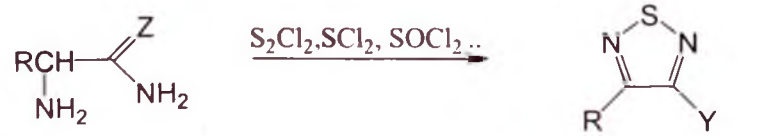


R = SCH_3, C_6H_5, $C_6H_4CH_3$-*m*, $C_6H_4NO_2$-*p*...

9.5.4.6 1,2,5-Thiađiazole

a) 1,2,5-Thiađiazole thường được tổng hợp từ 1,2-điamin bằng cách cho tác dụng với S_2Cl_2, SCl_2 hoặc $SOCl_2$. Thí dụ:

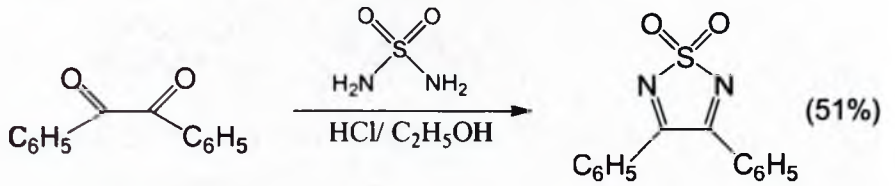
Amit của α-amino axit và amiđin cũng tác dụng với các tác nhân nói trên sinh ra dẫn xuất hiđroxi hoặc amino của 1,2,5-thiađiazole:



Z = O hoặc NH

Y = OH hoặc NH_2

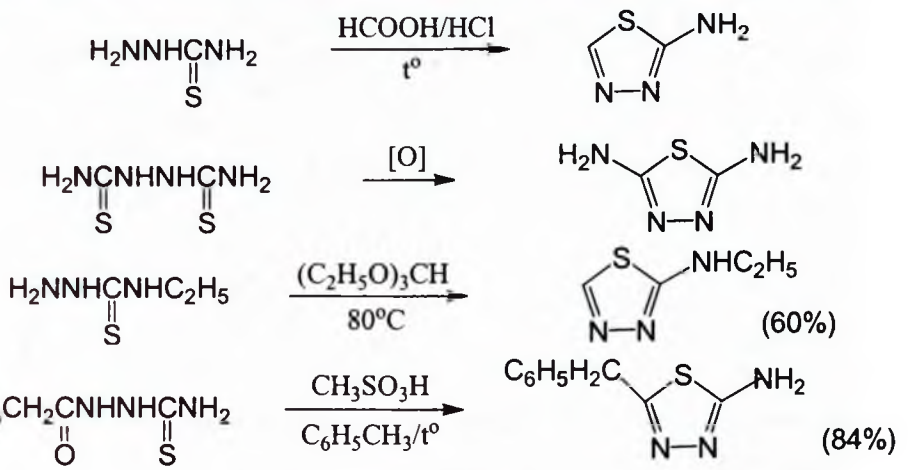
b) 1,2,5-Thiađiazole 1,1-đioxit được tổng hợp bằng cách ngưng tụ 1,2-đixeton với sunfamit $SO_2(NH_2)_2$. Thí dụ:



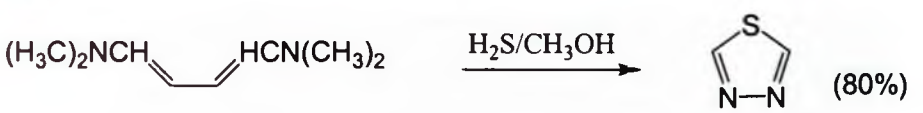
9.5.4.7 1,3,4-Thiađiazole

Có nhiều phương pháp tổng hợp 1,3,4-thiađiazole, đa số phương pháp dựa trên sự đóng vòng thiosemicacbazit hoặc các hợp chất mạch hở tương tự mà có bộ khung S-C-N-N-C-S.

Chẳng hạn, các amino-1,3,4-thiađiazole được tổng hợp theo các phản ứng sau:



Bản thân 1,3,4-thiađiazole được tổng hợp dễ dàng từ đimetylformamit azin và hiđrogen sunfua:



9.6 CÁC HỢP CHẤT DỊ VÒNG NĂM CẠNH CHỨA NHIỀU DỊ TỬ CÓ TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

9.6.1 Điazole, triazole và tetrazole

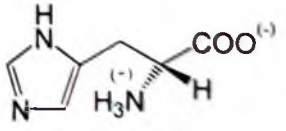
9.6.1.1 Hợp chất có trong thiên nhiên

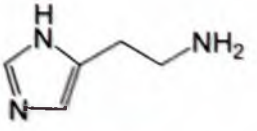
a) Vòng **imiđazole** không ngưng tụ với vòng khác có mặt trong thành phần cấu tạo của một số hợp chất quan trọng trong thiên nhiên như: histiđin, histamin, pilocacpin...

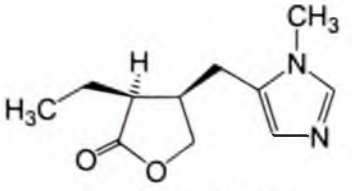
L-Histiđin là một trong số 10 amino axit cơ bản của cơ thể người. Amino axit này hiện diện trong pepton (protein tan trong nước), globin (tham gia và cấu tạo của hemoglobin),...

Histamin là một "amin biogen" sinh ra từ histiđin nhờ enzim *histiđin decacboxylaza.*

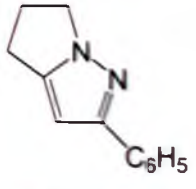
Pilocacpin là ankaloit, dẫn xuất của histiđin, có trong lá một loài cây (*Pilocarpus microphyllis stapf*) ở Nam Mĩ. Nó có tác dụng giảm nhãn áp, được dùng trong nhãn khoa để điều trị bệnh thiên đầu thống.

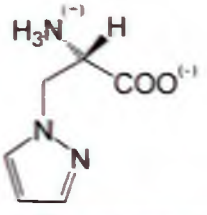

L-Histiđin

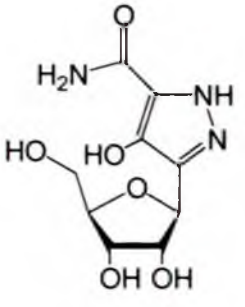

Histamin


Pilocacpin

b) Vòng **pirazole** rất ít gặp trong thiên nhiên. Withasomnin hay 4-phenyl-1,5-trimetylenpirazole được phân lập từ rễ cây thuốc ở Ấn Độ *Withania somnifera* Dun. L-β-Pirazolylalanin được tìm thấy trong hạt của một số loài *Cucurbitaceae*. Pirazomicin được phân lập (1969) từ sản phẩm lên men bởi *Streptomyces candidus*, là một chất kháng sinh với diện hoạt động rộng:


Withasomnin

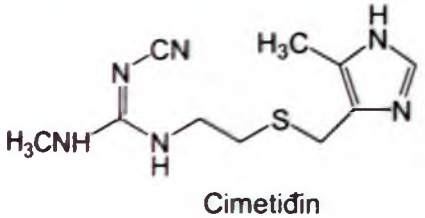

L-β-Pirazolylalanin

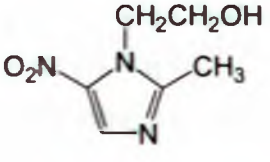

Pirazomicin

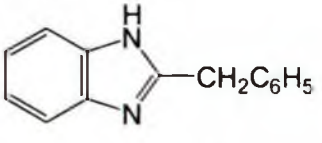
c) Các vòng **triazole** và **tetrazole** hầu như chưa gặp trong thiên nhiên.

9.6.1.2 Hợp chất có ứng dụng thực tiễn

a) Không kể tầm quan trọng của các hợp chất chứa vòng ***imiđazole*** có trong thiên nhiên như histiđin, histamin, pilocacpin... nhiều dẫn xuất khác của imidazole được dùng làm dược phẩm như: cimetiđin (thuốc chữa viêm loét đường tiêu hoá), metrinidazole (thuốc trị kiết lị), đibazole (thuốc hạ huyết áp), v.v...


Cimetiđin


Metriniđazole

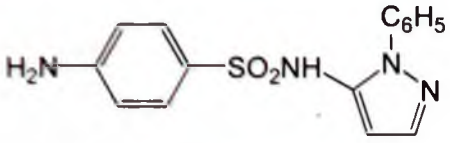

Đibazole

Một số dẫn xuất của imidazole cũng được dùng trong y học như priscol (thuốc tim mạch và dạ dày), nirvalol (thuốc chống kinh giật). Ngoài ra, người ta còn tìm thấy một ứng dụng lí thú của imiđazole là dùng làm chất xúc tác cho sự thuỷ phân một số este và amit có khả năng phản ứng kém.

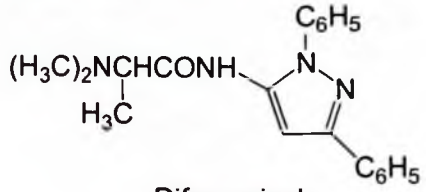
b) Mặc dù không thấy có trong thiên nhiên, các hợp chất chứa vòng ***pirazole*** tổng hợp được có ứng đụng thực tiễn rất phong phú và đa dạng như dùng trong các ngành y dược, nông nghiệp, công nghiệp chất dẻo, phẩm nhuộm...

Có thể quy các hợp chất được dùng trong y dược về ba nhóm chính:

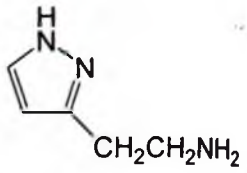
• Nhóm dẫn xuất của chính pirazole như sunfaphenazole (trừ khuẩn), đifenamizole (hạ sốt), betazole (chẩn đoán về dạ dày),v.v...



Sunfaphenazole



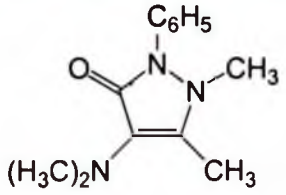
Đifenamizole



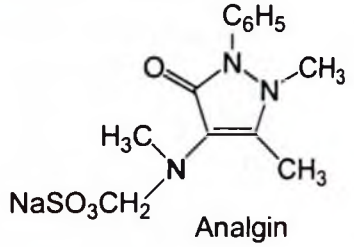
Betazole

• Nhóm dẫn xuất của 3-pirazolin-5-on, bao gồm một số chất tiêu biểu là antipirin (hạ sốt và chống viêm khớp), piramiđon và analgin (chữa cảm cúm và an thần),v.v...

Antipirin

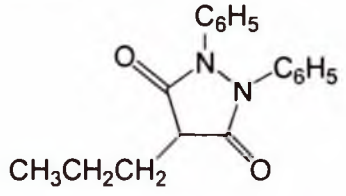


Piramiđon



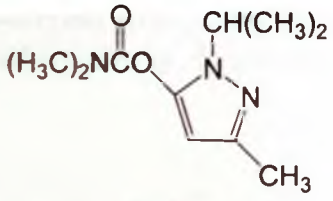
Analgin

• Nhóm các dẫn xuất của pirazoliđin-3,5-đion là những chất kháng viêm như phenylbutazon, sunfipirazon, kebuzon,v.v...

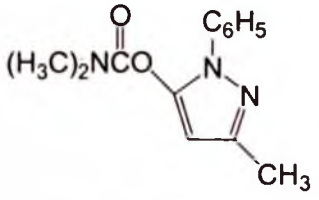


Phenylbutazon

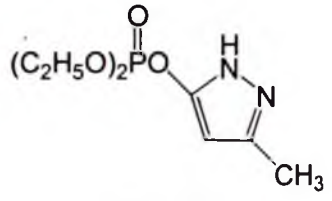
Trong lĩnh vực phục vụ nông nghiệp, một số dẫn xuất của pirazole được dùng làm thuốc trừ sâu như isolan, pirolan, pirazoxon,v.v...



Isolan

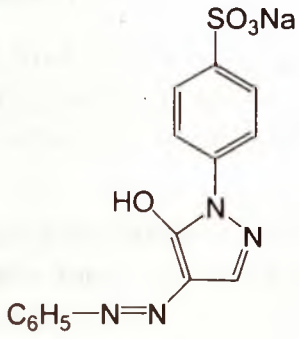


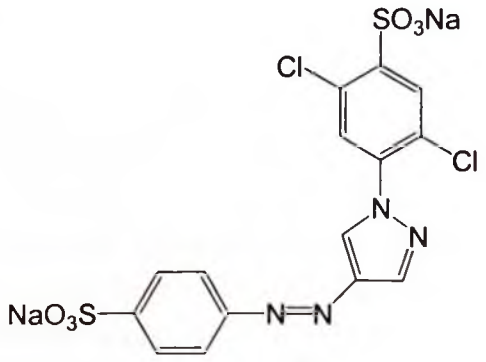
Pirolan



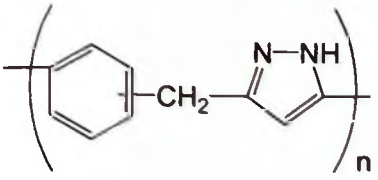
Pirazoxon

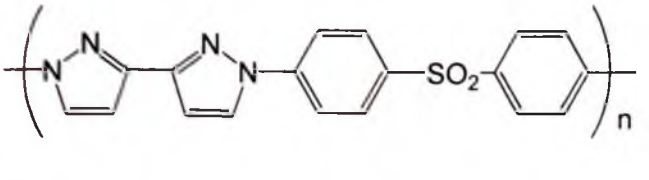
Nhiều hợp chất azo là dẫn xuất của 5-pirazolon được dùng làm phẩm nhuộm bông, len... Thí dụ:





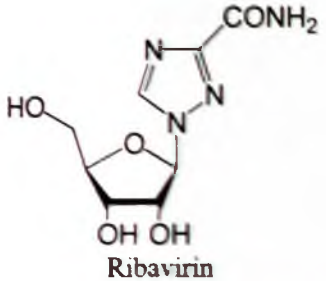
Nhiều polime tổng hợp chứa vòng pirazole được dùng làm chất dẻo. Thí dụ:



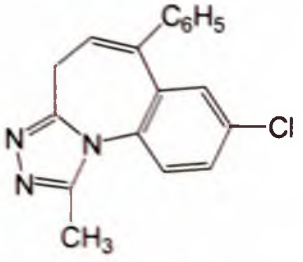


c) Ngoài ứng dụng quan trọng trong tổng hợp hữu cơ, một số hợp chất chứa vòng **triazole** và **tetrazole** được dùng làm dược phẩm và chất phòng trừ dịch hại trong nông nghiệp, một số khác được dùng làm phẩm nhuộm, chất dẻo, chất ức chế ăn mòn kim loại,v.v...

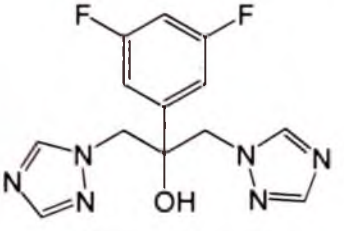
Trong y dược, có một số tên thuốc quen thuộc như ribavirin (thuốc trị viêm phổi), alprazolam (thuốc chống trầm cảm), fluconazole (thuốc chữa nấm),v.v...



Ribavirin

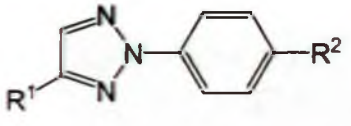


Alprazolam

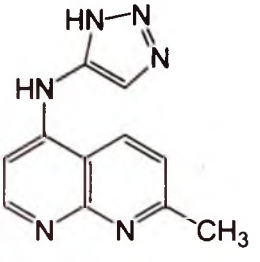


Fluconazole

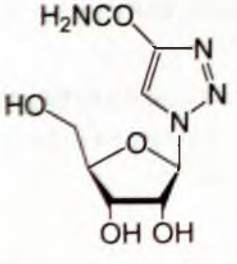
Đó là một số thí dụ về dẫn xuất của 1,2,4-triazole. Nhiều dẫn xuất của 1,2,3-triazole biểu hiện hoạt tính sinh học cao. Chẳng hạn, các dẫn xuất của axit 2-phenyl-1,2,3-triazole-4-cacboxylic ức chế sự phát triển của *Staphyllococcus aureus*, *Escherischia coli* và *Salmonella typhi*; amin chứa đồng thời vòng 1,2,3-triazole và vòng 1,8-naptiriđin có hoạt tính an thần và trừ nấm:

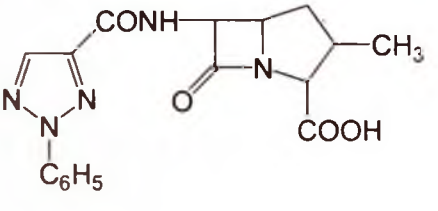


R^1 = CONHN=CHR; R^2 = H
R^1 = COOH; R^2 = SO_2NHN=CHR

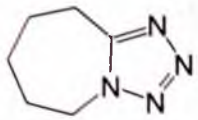


Người ta đã tổng hợp được các chất tương tự ribavirin hoặc tương tự penicilin mà chứa vòng 1,2,3-triazole. Thí dụ:

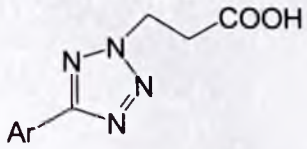




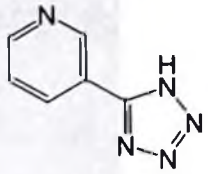
Nhiều dẫn xuất của tetrazole có hoạt tính sinh học cao rất đáng quan tâm và có ứng dụng thực tế. Thí dụ:



(kích thích hệ thần kinh trung ương)

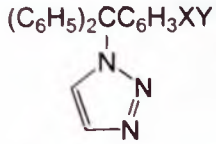


(kháng viêm)

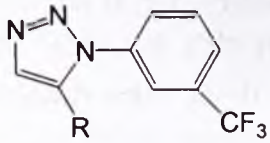


(antilipemic)

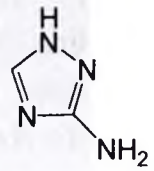
Trong nông nghiệp, khá nhiều hợp chất chứa vòng triazole và tetrazole được sử dụng nhờ hoạt tính trừ cỏ, trừ nấm. Thí dụ:



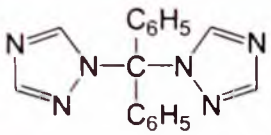
X,Y = H, ankyl, halogen, xiano
(trừ nấm)



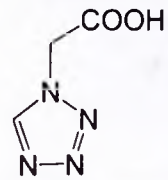
R = CH_3, C_2H_5, C_6H_5
(trừ cỏ)



(trừ cỏ và làm rụng lá cho bông)

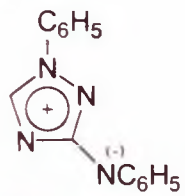


(kìm hãm sự phát triển của cây trồng)

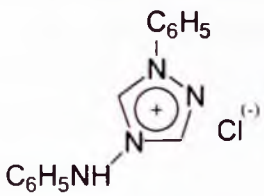


(kích thích sự ra rễ)

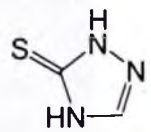
Trong lĩnh vực hoá phân tích, một số triazole và tetrazole đã được dùng để phân tích kim loại. Thí dụ:



(phân tích B, Re, W)



(phân tích phổ Co)



(phân tích phổ Rh và Pt)

Nhờ khả năng tạo phức, một số dẫn xuất của tetrazolin-5-thion được dùng để phân tích trọng lượng các ion kim loại Cu^{2+}, Cu^{+}, Ag^{+}, Au^{+}, Hg^{+} và Cd^{2+}.

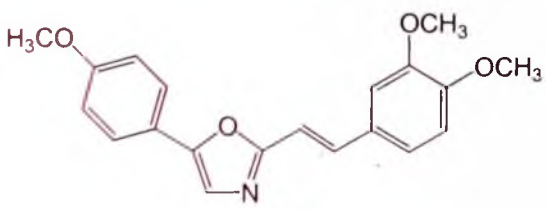
Nhờ khả năng nổ mạnh, một số loại dẫn xuất của tetrazole được dùng làm thuốc nổ và thuốc phóng tên lửa.

9.6.2 Oxazole, isoxazole, oxađiazole và các dị vòng tương đồng chứa lưu huỳnh

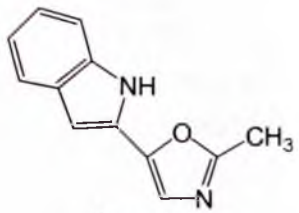
9.6.2.1 Hợp chất có trong thiên nhiên

Hầu như các dị vòng loại này không có trong thiên nhiên, trừ một số ít dẫn xuất của oxazole và thiazole.

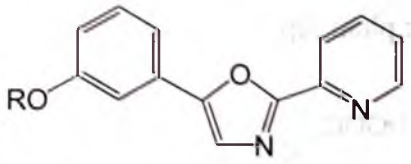
a) Vòng **oxazole** thế ở các vị trí 2 và 5 có mặt trong công thức cấu tạo của một số ankaloit như anulolin (lấy từ *Lolium multiflorum*), pimprinin (từ *Steptomyces primpina*); halofordin, halofordinol, halofordinon (đều phân lập từ *Halfordia scleroxyla*)...



Anulolin



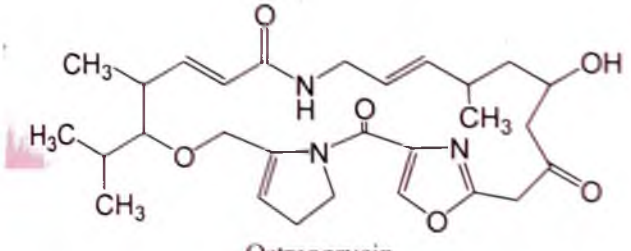
Pimprinin



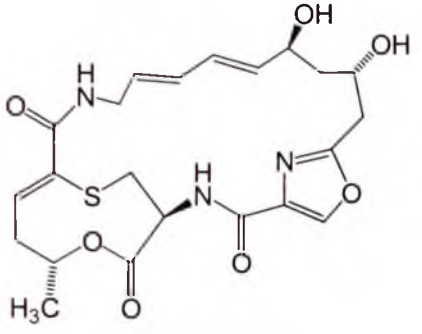
Halofordinol R = H
Halofordin R = $CH_2CH(OH)C(CH_3)_2OH$
Halofordinon R = $CH_2COCH(CH_3)_2$

Isopentenyl ete của halofordinol (R = $CH_2CH=CMe_2$) có trong các cây *Amyris plumieri* (ở Jamaica) và cả trong hạt quả cây *Aeglopsis chevalieri*.

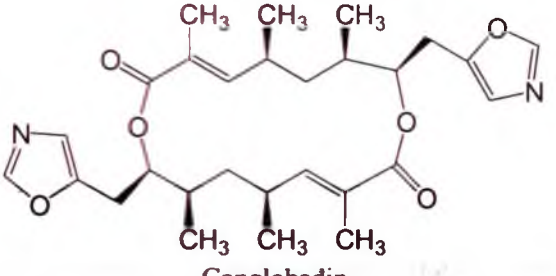
Có một số chất kháng sinh chứa vòng oxazole. Đó là ostreogrycin A (phân lập từ *Streptomyces ostreogriseus*), griseoviridin và conglobatin (phân lập từ sản phẩm lên men bởi *Streptomyces conglobatus*):



Ostreogrycin

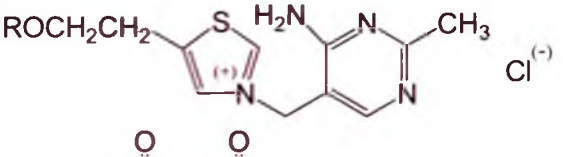


Griseoviridin

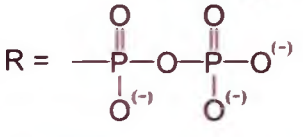


Conglobadin

b) Hợp chất thiên nhiên quan trọng nhất chứa vòng **thiazole** là thiamin hay vitamin B_1 :

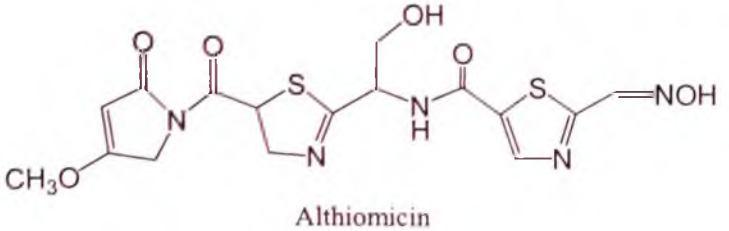


R = H thiamin clohiđrat



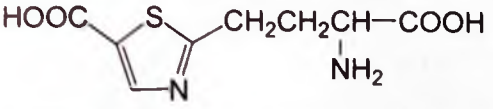
thiamin pirophosphate (coenzim)

Các chất kháng sinh penicilin cũng là những hợp chất thiên nhiên quan trọng chứa vòng thiazoliđin dung hợp với vòng azoliđin nên sẽ được xét ở chương 11. Một số hợp chất kháng sinh khác cũng có trong thiên nhiên mà chứa vòng thiazole là microcoxin hay althiomicin...

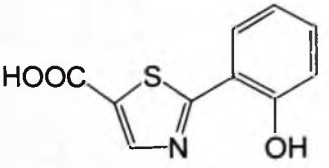


Althiomicin

Một số axit là dẫn xuất của thiazole cũng đã được phân lập:

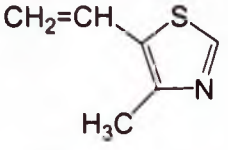


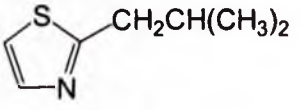
(từ nấm *Xerocomus subtomentosus*)



(từ môi trường cấy *Pseudomonas aeruginosa*)

4-Metyl-5-vinylthiazole có trong cây coca, 2-isobutylthiazole là chất quan trọng nhất gây nên mùi thơm của quả cà chua:



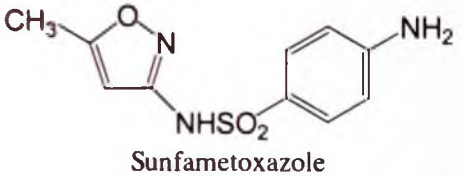


Ngoài ra, người ta còn tìm thấy trong thiên nhiên một số dẫn xuất của thiazolin và thiazolidin.

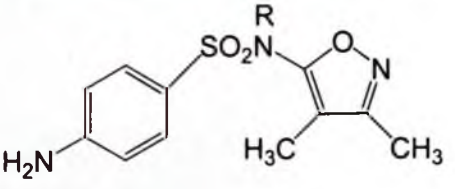
9.6.2.2 Hợp chất có ứng dụng thực tiễn

a) Nhờ có hoạt tính sinh học cao, nhiều dẫn xuất của hệ dị vòng thơm năm cạnh chứa nitrogen và oxigen hoặc lưu huỳnh được dùng làm dược phẩm.

Một số dẫn xuất của isoxazole là những chất kháng sinh thuộc loại sunfamit. Thí dụ:

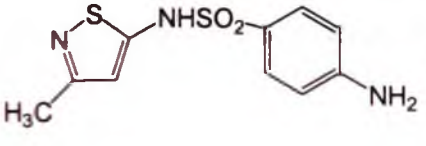


Sunfametoxazole

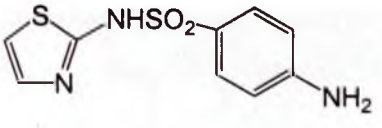


R = H; Sunfisoxazole
R = CH_3CO; Axetylsunfisoxazole

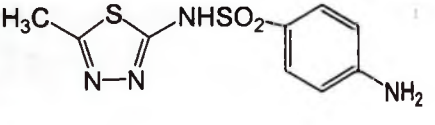
Ta còn gặp các sunfamit là dẫn xuất của một số dị vòng khác. Thí dụ:



Sunfasomizole

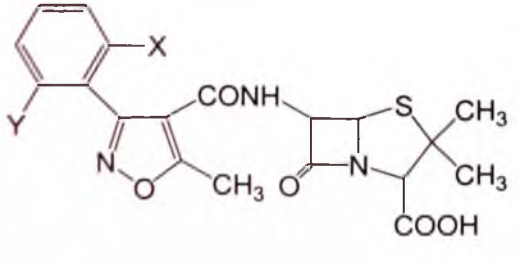


Sunfathiazole

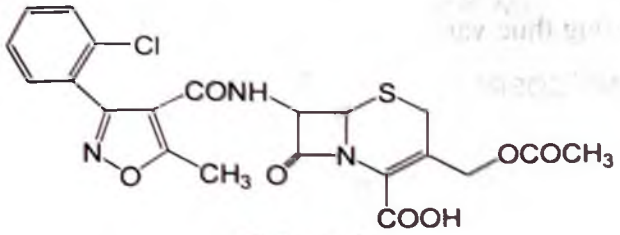


Lucosit

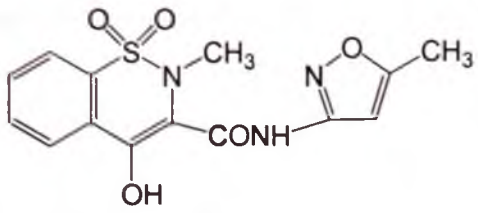
Có lẽ trong các azole chứa oxigen và lưu huỳnh, isoxazole có nhiều dẫn xuất được ứng dụng trong y dược hơn. Ngoài các loại sunfamit, ta có thể dẫn ra các penicilin bán tổng hợp (oxacilin, cloracilin, đicloracilin, floxacilin), cephalosporin bán tổng hợp (cefoxazole) (xem thêm 11.2.3.2), thuốc ức chế monoamin oxidaza (isocarboxazit), thuốc chống viêm (isoxicam), thuốc chống u (axivicin)... và rất nhiều dược phẩm khác.



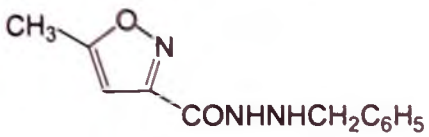
X = Y = H; Oxacilin
X = H, Y = Cl; Cloracilin
X = Y = Cl; Đicloracilin
X = F, Y = Cl; Floxacilin



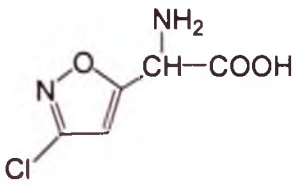
Cefoxazole



Isoxicam

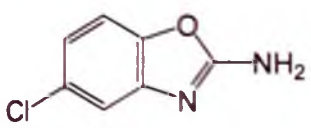


Isocacboxazit

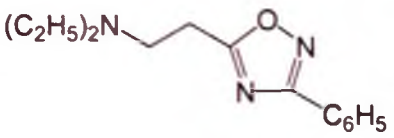


Axivicin

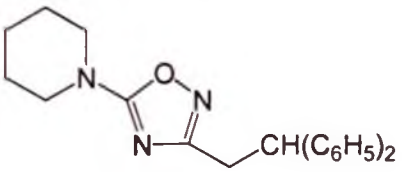
Mặc dù rất nhiều dẫn xuất có hoạt tính sinh học cao, các dị vòng thơm năm cạnh chứa nitrogen, oxigen hoặc lưu huỳnh còn lại hiện diện không nhiều trong các dược phẩm. Tuy vậy, ta vẫn có thể nêu ra đây một vài thí dụ:



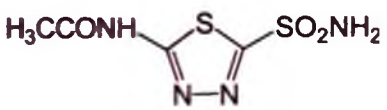
Benzoxazolamin
(giãn cơ)



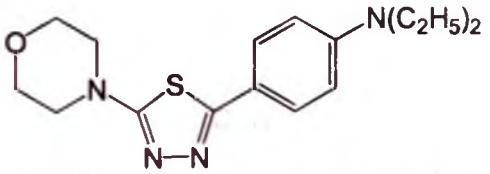
Oxalamin
(kháng viêm, trị ho)



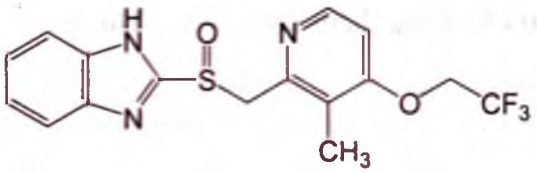
Libexin
(trị ho)



Axetazolamit
(chữa bệnh thiên đầu thống)



(sát trùng)



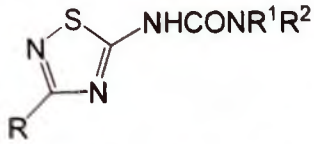
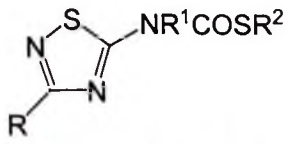
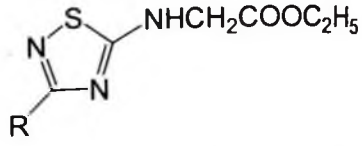
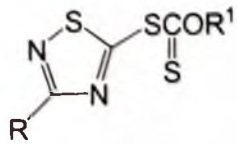
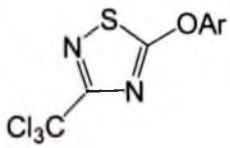
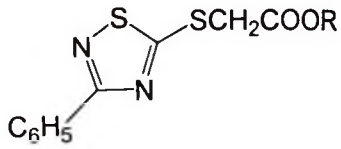
Lansoprazole
(chữa loét dạ dày...)

b) Trong lĩnh vực phục vụ nông nghiệp, nhiều dẫn xuất của các dị vòng azole và poliazole chứa oxigen hoặc lưu huỳnh là những chất có tính trừ sâu, trừ nấm...

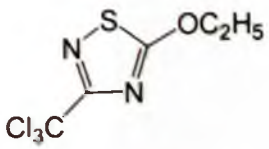
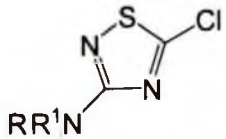
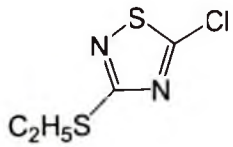
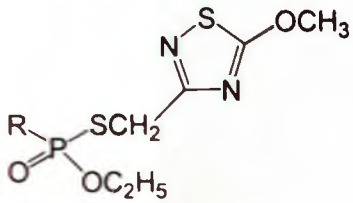
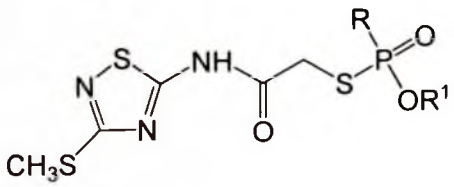
Trong dãy isoxazole, các isoxazolylure, các nitrophenylisoxazole, các axit isoxazolecacboxylic... có tính trừ cỏ. 3-Hiđroxi-5-metylisoxazole là chất trừ nấm. Axit 6-clorobenzoisothiazole-3-axetic có hoạt tính trừ cỏ tương tự auxin, 2-(4-thiazolyl) benzimiđazole là một chất trừ nấm có tên thương mại là thiabendazol.

Các dẫn xuất của thiadiazole thường được dùng làm chất phòng trừ dịch hại nhiều hơn các dẫn xuất của oxađiazole. Đặc biệt, đối với 1,2,4-thiađiazole có thể nêu những thí dụ điển hình sau đây:

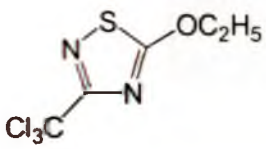
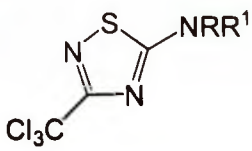
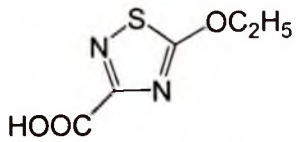
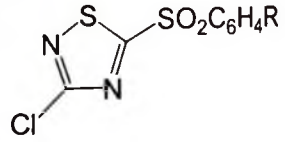
• Các chất trừ cỏ hoặc điều hoà tăng trưởng thực vật:

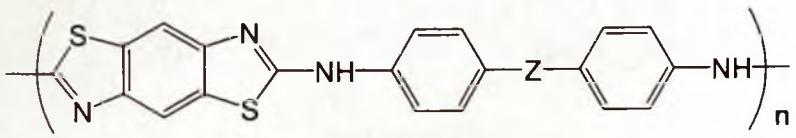
• Các chất trừ sâu:

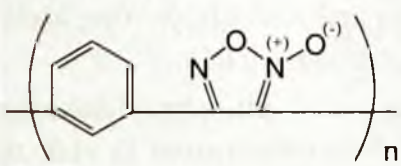
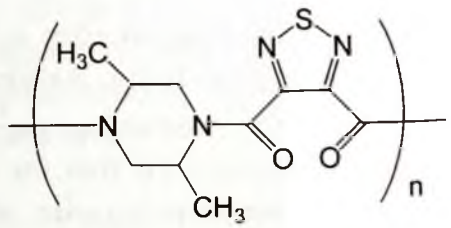
• Các chất trừ nấm:

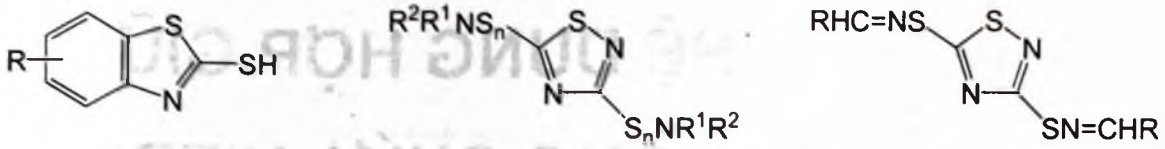
c) Công nghiệp chất dẻo và tơ sợi cần một số polime mạch vòng với chức năng đặc biệt như: chịu nhiệt, bền, dai, có khả năng thấm nước, v.v... Thí dụ:



Z = SO_2, O, CH_2

Công nghiệp cao su cần các chất xúc tiến lưu hoá cao su, trong đó có các hợp chất dị vòng chứa lưu huỳnh sau đây:



Ngoài những lĩnh vực ứng dụng nêu trên, các dị vòng thơm năm cạnh chứa nhiều loại dị tử khác nhau còn được dùng trong một số lĩnh vực khác nữa như: phân tích kim loại, phân tích chất hữu cơ, công nghiệp nhuộm, công nghiệp chất nổ, v.v...

10 HỆ DUNG HỢP GIỮA HAI DỊ VÒNG CHỨA NITROGEN

10.1 HỆ DUNG HỢP GIỮA HAI AZIN

10.1.1 Piriđopiriđin. Naphtiriđin *551*
10.1.1.1 Phản ứng của vòng naphtiriđin 551
10.1.1.2 Phản ứng của một số dẫn xuất 556
10.1.1.3 Tổng hợp vòng naphtiriđin 558
10.1.2 Piriđođiazin *563*
10.1.2.1 Phản ứng của vòng piriđođiazin 564
10.1.2.2 Tổng hợp vòng piriđođiazin 565
10.1.3 Điazinođiazin. Pteriđin *567*
10.1.3.1 Phản ứng của vòng pteriđin 569
10.1.3.2 Phản ứng của một số dẫn xuất 572
10.1.3.3 Tổng hợp vòng pteriđin 577

10.2 HỆ DUNG HỢP GIỮA AZIN VÀ PIROLE HOẶC IMIĐAZOLE

10.2.1 Pirolopiriđin, imiđazopiriđin và pirolođiazin *579*
10.2.1.1 Pirolopiriđin 579
10.2.1.2 Imiđazopiriđin 583
10.2.1.3 Pirolođiazin 585
10.2.2 Imiđazođiazin. Purin *587*
10.2.2.1 Danh pháp bazơ purin,nucleozit và nucleotit purin 588
10.2.2.2 Phản ứng của vòng purin 590
10.2.2.3 Phản ứng của một số dẫn xuất 602
10.2.2.4 Tổng hợp vòng purin 606

10.3 HỆ DUNG HỢP GIỮA HAI HOẶC BA DỊ VÒNG CÓ CHUNG MỘT DỊ TỬ NITROGEN

10.3.1 Inđolizin *611*
10.3.1.1 Phản ứng của vòng inđolizin 611
10.3.1.2 Tổng hợp vòng inđolizin 614
10.3.2 Azainđolizin *615*
10.3.2.1 Phản ứng của vòng azainđolizin 615
10.3.2.2 Tổng hợp vòng azainđolizin 617
10.3.3 Ion quinolizini *618*
10.3.3.1 Phản ứng của ion quinolizini 619
10.3.3.2 Phản ứng của một số nhóm thế 621
10.3.3.3 Tổng hợp muối quinolizini 623
10.3.3.4 Khái niệm về ion azaquinolizini 624
10.3.4 Xiclazin *625*
10.3.4.1 [3.2.2]Xiclazin 625
10.3.4.2 [3.3.3]Xiclazin 626

10.4 DẪN XUẤT CỦA HỆ DUNG HỢP GIỮA HAI DỊ VÒNG CHỨA NITROGEN TRONG THIÊN NHIÊN VÀ /HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

10.4.1 Hệ dung hợp giữa hai azin. Pteriđin *628*

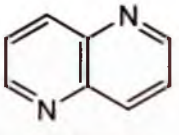
10.4.1.1 Piriđopiriđin 628
10.4.1.2 Piriđođiazin 629
10.4.1.3 Điazinođiazin. Pteriđin 631
10.4.2 Hệ dung hợp giữa azin và pirole hoặc imiđazole. Purin *633*
10.4.2.1 Pirolopiriđin, pirolođiazin và imiđazopiriđin 633
10.4.2.2 Các metylpurin và ankaloit dãy purin 634
10.4.2.3 Các nucleozit có tính kháng sinh và các chất tổng hợp tương tự 635
10.4.2.4 Các xitokinin 637
10.4.3 Hệ dung hợp giữa hai dị vòng có chung một dị tử nitrogen *637*
10.4.3.1 Indolizin và azaindolizin 637
10.4.3.2 Muối quinolizini, quinolizin và quinoliziđin 639

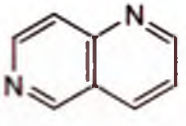
Các chương trước đã khảo sát các hệ dung hợp (hay ngưng tụ) giữa đị vòng đơn và vòng benzen như benzopirole, benzimiđazole, benzopiriđin, benzopirimiđin, v.v... Chương này đề cập đến các hệ gồm hai dị vòng chứa nitrogen dung hợp với nhau, chủ yếu là các hệ mà dị nguyên tử nitrogen không nằm ở vị trí dung hợp. Trọng tâm của chương là pteriđin và purin, vì đó là những hệ dung hợp có nhiều ý nghĩa thực tiễn nhất.

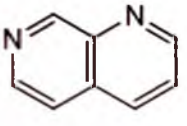
10.1 HỆ DUNG HỢP GIỮA HAI AZIN

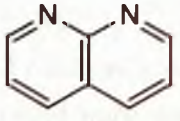
10.1.1 Piriđopiriđin. Naphtiriđin

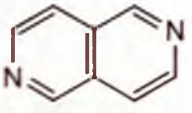
Các piriđopiriđin hay các diazanaphtalen mà mỗi vòng chứa một nguyên tử nitrogen được gọi là naphtiriđin. Có tất cả sáu đồng phân:

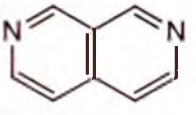

1,5-Naphtiriđin
t_{nc} 75°C


1,6-Naphtiriđin
t_{nc} 35-36°C


1,7-Naphtiriđin
t_{nc} 64°C


1,8-Naphtiriđin
t_{nc} 98-99°C


2,6-Naphtiriđin
t_{nc} 118-119°C


2,7-Naphtiriđin
t_{nc} 92-94°C

10.1.1.1 Phản ứng của vòng naphtiriđin

a) *Phản ứng của nguyên tử nitrogen với tác nhân electrophin*

- *Proton hóa*

Các naphtiriđin đều có tính bazơ yếu hơn quinolin (pK_a = 4,94) và isoquinolin (pK_a = 5,40). Đó là do hiệu ứng cảm ứng âm của nguyên tử nitrogen thứ hai đối với nguyên tử thứ nhất.

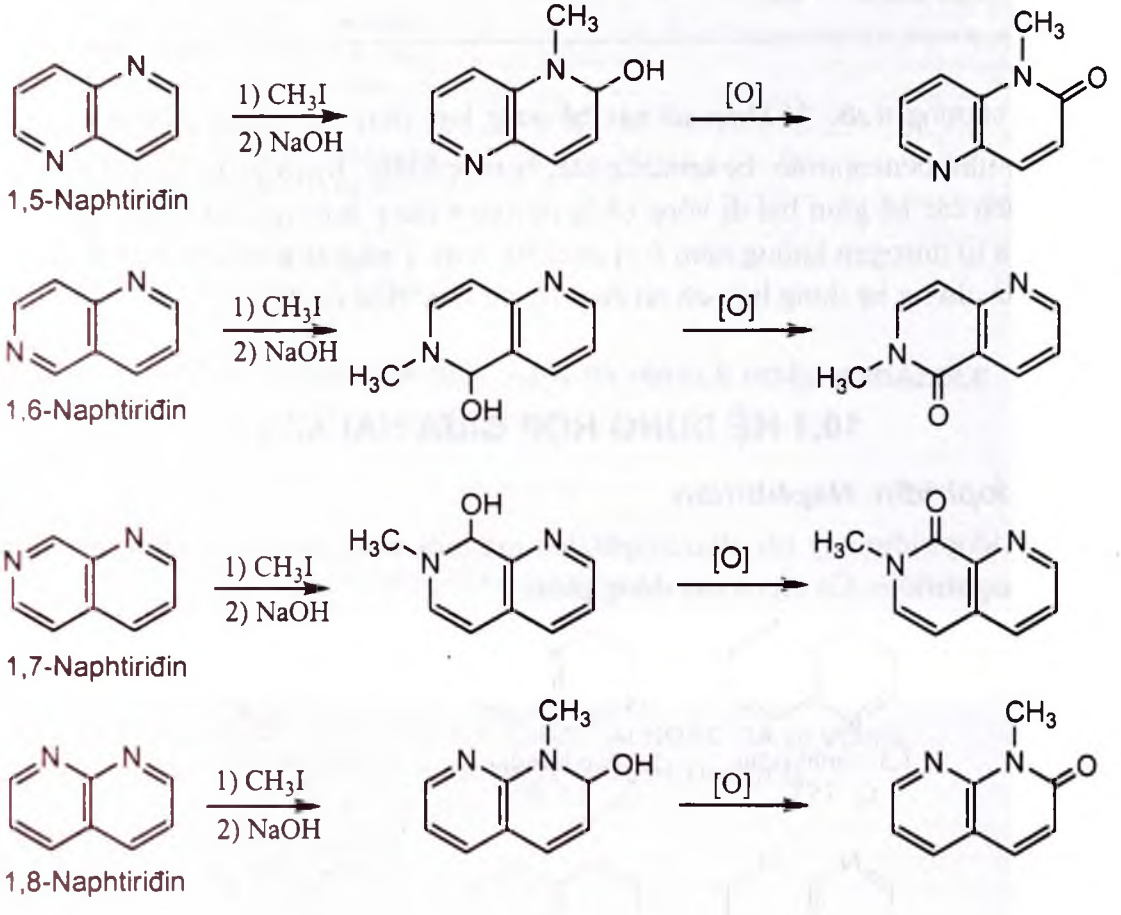
Hợp chất:	1,5-Naphtiriđin	1,6-Naphtiriđin	1,7-Naphtiriđin	1,8-Naphtiriđin
pK_a :	2,91	3,78	3,63	3,39

Các đồng phân 1,6- và 1,7- có lực bazơ mạnh hơn các đồng phân 1,5- và 1,8-. Điều đó cho thấy rằng sự proton hóa N^6 và N^7 xảy ra dễ dàng hơn N^1, tương tự như khi so sánh isoquinolin và quinolin.

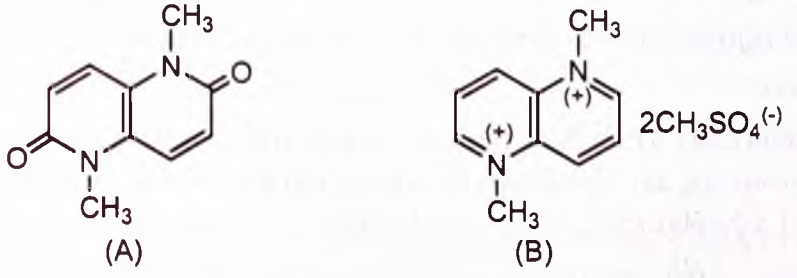
• *Ankyl hóa*

Metyl iođua tác dụng với các naphtiriđin tạo thành các dẫn xuất *N*-monometyl, ưu tiên ở nguyên tử "nitrogen-isoquinolin" đối với 1,6- và 1,7-naphtiriđin. Điều này đã được xác nhận bằng phổ NMR.

Về mặt hóa học, khi xử lí các muối bậc bốn mới sinh ra, bằng dung dịch $K_3[Fe(CN)_6]$ trong kiềm, người ta thu được các amit vòng tương ứng (đi qua pseudo bazơ trung gian):



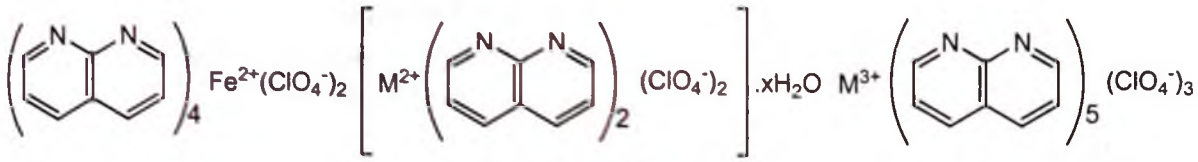
Các đimetylnaphtiriđinđion (thí dụ hợp chất A) được tổng hợp bằng cách metyl hóa và oxi hóa liên tiếp hai lần. Các muối bậc bốn kép (thí dụ hợp chất B) được điều chế từ naphtiriđin và một lượng dư đimetyl sunfat.



• *Sự tạo phức với kim loại*

1,8-Naphtiriđin là một ligan được khảo sát nhiều, vì nó tạo phức với nhiều kim loại như Fe(II), Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Pd(II), Cd(II), v.v ...

Ở trạng thái tinh thể, bốn phân tử 1,8-naphtiriđin tạo phức phối trí tám với kim loại M(II), nhưng trong dung dịch phức này phân li thành tris-1,8-naphtiriđin-M(II). Dưới đây là công thức của một số phức phối trí tám, phối trí bốn và phối trí mười với ligan là 1,8-naphtiriđin:

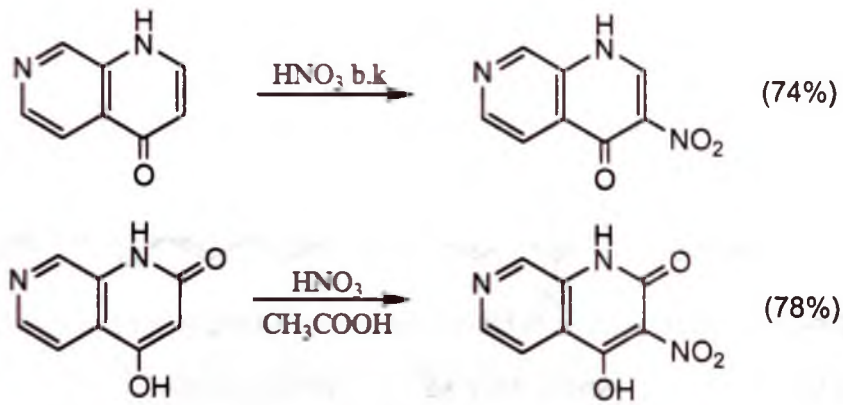


1,5-Naphtiriđin có thể tạo phức kiểu ML_2 với Cu(II), Co(II) và Ni(II), nhưng không tạo phức với Cd(II), Pd(II), Ba(II) hoặc Zn(II).

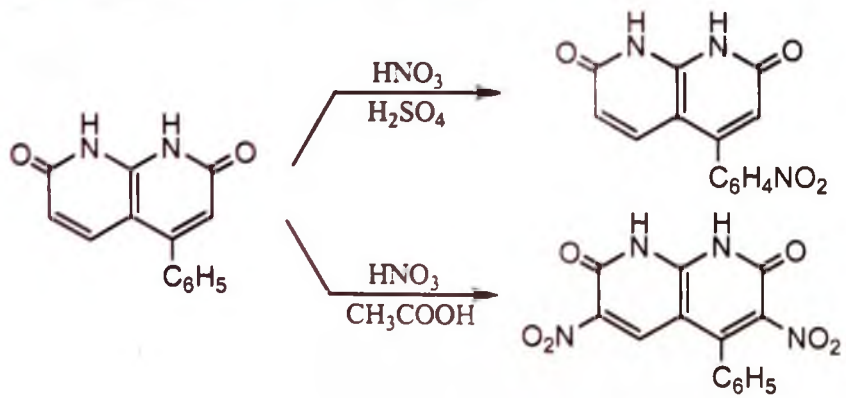
b) *Phản ứng thế electrophin*

• *Nitro hóa*

Nitro hóa naphtiriđin chỉ xảy ra khi có nhóm thế đẩy electron ở vị trí 2 hoặc vị trí 4. Thí dụ:



Nếu có nhóm thế phenyl, phản ứng nitro hóa sẽ xảy ra ở vòng benzen của nhóm thế hay ở dị vòng tuỳ thuộc chủ yếu vào điều kiện thí nghiệm. Thí dụ:

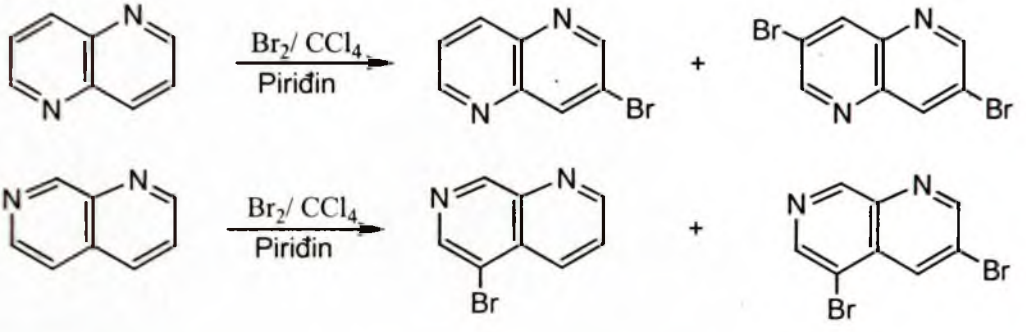


• *Brom hóa*

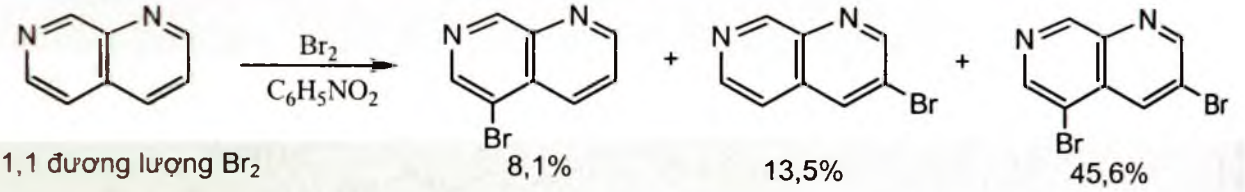
Phản ứng brom hóa các naphtiriđin thường xảy ra trong piriđin/cacbon tetraclorua với hiệu suất không cao (thậm chí rất thấp) của hỗn hợp sản phẩm gồm một hoặc hai dẫn xuất monobromo và một số dẫn xuất đibromo:

Naphtiriđin	Sản phẩm brom hóa (hiệu suất)
1,5-	3-bromo- (27%) và 3,7-đibromo- (10%)
1,6-	3-bromo-, 8-bromo- và 3,8-đibromo-
1,7-	5-bromo- và 3,5-đibromo-
1,8-	3-bromo- (5%) và 3,6-đibromo- (0,5%)
2,7-	4-bromo- và 4,5-đibromo-

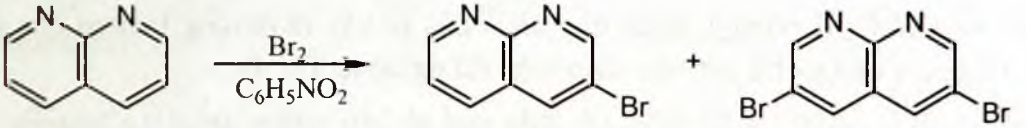
Thí dụ:



Một phương pháp brom hóa khác là cho naphtiriđin hiđrogen bromua tác dụng với brom trong nitrobenzen. Áp dụng vào trường hợp 1,7- và 1,8-naphtiriđin, phương pháp này cho hiệu suất cao hơn hẳn phương pháp trước, nhất là hiệu suất tạo dẫn xuất đibromo:



1,1 đương lượng Br_2	8,1%	13,5%	45,6%
2,5 đương lượng Br_2	Không đáng kể	Không đáng kể	75%



1,1 đương lượng Br_2	32%	30%
2,5 đương lượng Br_2	Không đáng kể	73%

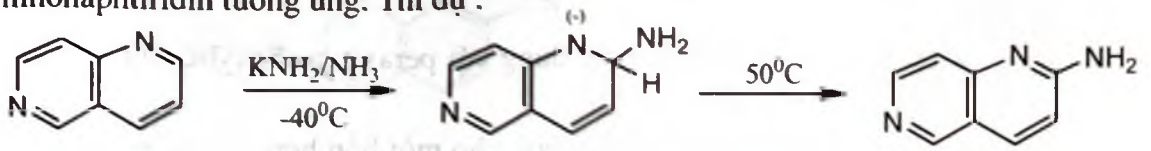
Sự khác nhau giữa hai phương pháp trên có thể là do cơ chế phản ứng.

c) *Phản ứng thế nucleophin*

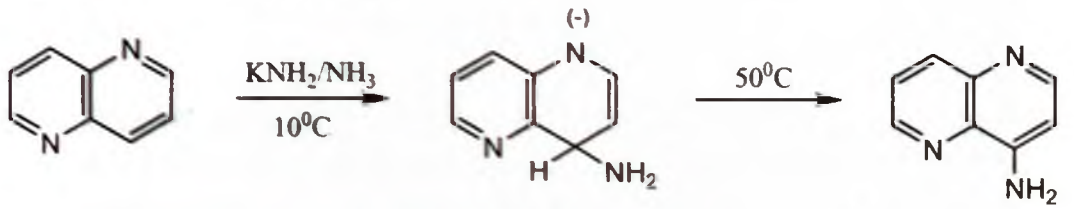
• *Thay thế nguyên tử hiđrogen*

Hệ thống vòng naphtiriđin rất nghèo mật độ electron π, nên dễ tác dụng với các tác nhân nucleophin như KNH_2 (amin hoá), C_6H_5Li (phenyl hoá),...

Với kali amiđua trong amoniac lỏng ở -40°C, 1,6-, 1,7- và 1,8-naphtiriđin tạo thành 2-aminonaphtiriđin tương ứng. Thí dụ :



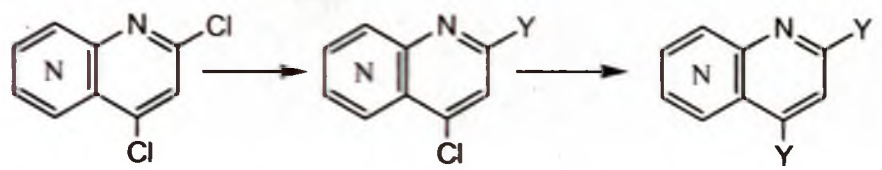
Trong khi đó 1,5-naphtiriđin tác dụng với kali amiđua ở 10°C lại cho 4-amino-1,5-naphtiriđin:



2,6- và 2,7-Naphtiriđin đều tham gia phản ứng amin hoá ở vị trí 1.

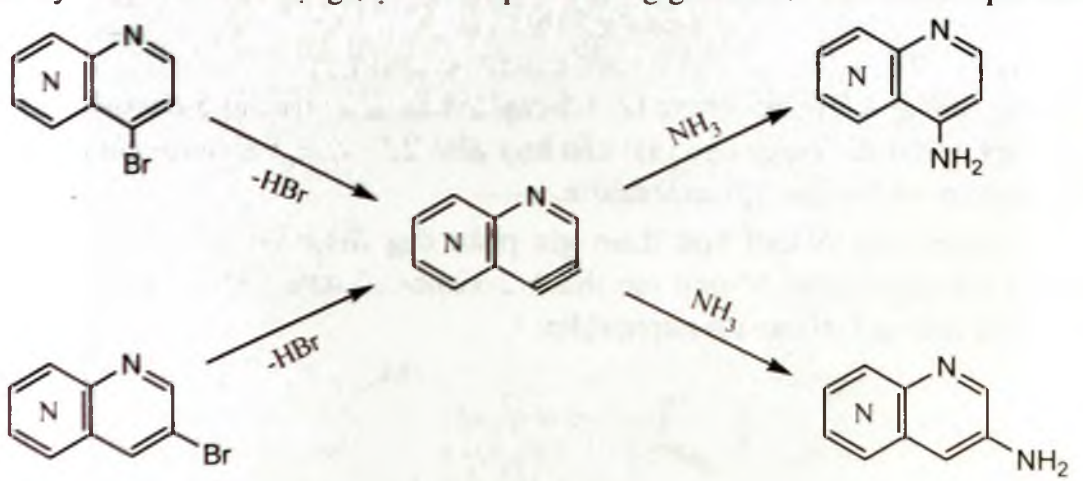
• *Thay thế nguyên tử halogen*

Ta biết rằng nguyên tử halogen ở các vị trí 2 và 4 của piriđin dễ tác dụng với tác nhân nucleophin. Nguyên tử halogen ở vòng naphtiriđin cũng có thể bị thế nucleophin. Nguyên tử halogen ở vị trí 2 của các 1,5-, 1,6-, 1,7-, và 1,8-naphtiriđin dễ bị thế hơn ở vị trí 4. Chẳng hạn, dẫn xuất 2,4-đicloro- của các naphtiriđin này bị thế nguyên tử 2-clo trước rồi mới đến nguyên tử 4-clo:



Chữ N ở giữa vòng ám chỉ rằng nguyên tử nitrogen có thể ở một trong bốn vị trí 5, 6, 7 hoặc 8.

Khảo sát phản ứng của dẫn xuất monobromo- của các naphtiriđin đã xem xét ở trên, người ta thấy rằng dẫn xuất 3-bromo- cũng như dẫn xuất 4-bromo- tác dụng với kali amiđua trong amoniac lỏng đều tạo thành hỗn hợp của các dẫn xuất amino. Điều đó cho thấy đã xảy ra cơ chế tách-cộng (tạo ra sản phẩm trung gian là 3,4-điđehiđronaphtiriđin):



Tuy vậy, không loại trừ khả năng còn xảy ra cơ chế cộng-tách.

d) *Các phản ứng oxi hoá và khử*

• *Phản ứng oxi hoá*

Hầu như tất cả các naphtiriđin đều tác dụng với peraxit cacboxylic sinh ra mono- và đi-*N*-oxit.

Oxi hoá 1,6-naphtiriđin bằng axit peraxetic cho một hỗn hợp sản phẩm gồm N^6-oxit, dẫn xuất 2-oxo- và dẫn xuất *N*-hiđroxi-2-oxo-.

1,7-Naphtiriđin tác dụng với axit perbenzoic trong $CHCl_3$ ở nhiệt độ phòng cho chủ yếu là N^7-oxit, song trong $CHCl_3$ đun sôi lại cho 1,7- đioxit.

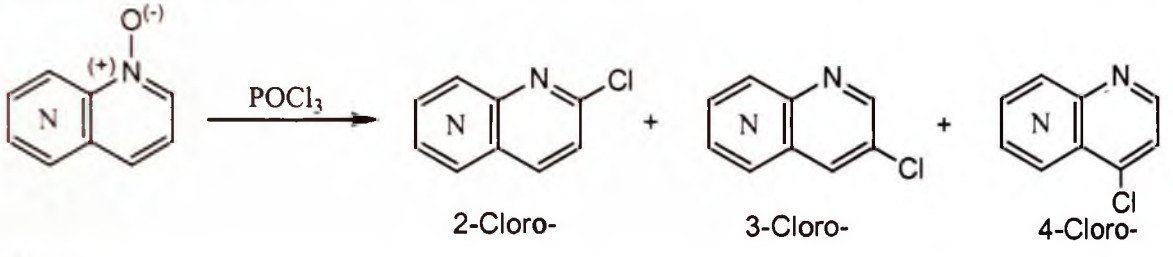
• *Phản ứng khử*

Hiđrogen hoá các naphtiriđin trên chất xúc tác PtO_2 hoặc Pd sinh ra sản phẩm tetrahiđro. Trong khi đó, khử bằng natri và ancol cho sản phẩm đecahiđro ở dạng *trans*; còn nếu hiđrogen hoá trên PtO_2/CH_3COOH thì được cả *cis*- lẫn *trans*-đecahiđro-1,5-naphtiriđin.

10.1.1.2 Phản ứng của một số dẫn xuất

a) *Naphtiriđin N-oxit*

Các naphtiriđin N^1-oxit tác dụng với phospho oxiclorua sinh ra một hỗn hợp sản phẩm đồng phân gồm 2-, 3- và 4-cloronaphtiriđin:

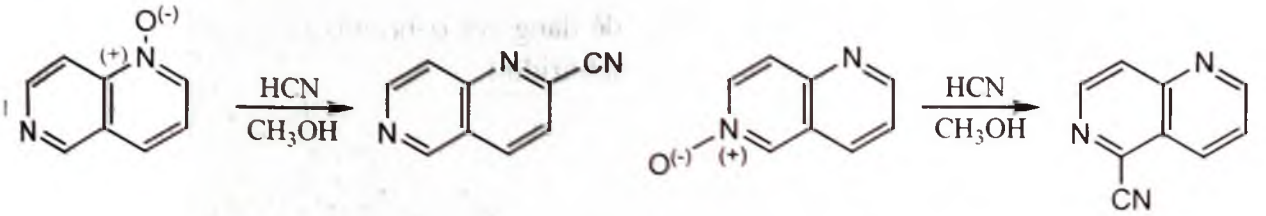


Tỉ lệ (%) tương đối của các sản phẩm đối với một số naphtiriđin *N*-oxit như sau:

Naphtiriđin N^1-oxit	% 2-Cloro-	% 3-Cloro-	% 4-Cloro-
1,5-	42	3	54
1,6-	12	20	66
1,7-	56	3	35
1,8-	36	7	57

Trong những điều kiện tương tự, 1,6-naphtiriđin N^6-oxit cho 5-cloro-1,6-naphtiriđin, còn 1,6-naphtiriđin-đi-*N*-oxit cho một hỗn hợp gồm 2,5- và 3,5-đicloro- cùng những lượng nhỏ 4,5-đicloro- và 5-cloro-1,6-naphtiriđin.

Các naphtiriđin *N*-oxit còn tham gia phản ứng *Reissert* với HCN trong metanol; chẳng hạn 1,6-naphtiriđin N^1-oxit tạo thành 2-xiano-1,6-naphtiriđin, trong khi chất đồng phân N^6-oxit sinh ra 5-xiano-1,6-naphtiriđin:



Đi-*N*-oxit của 1,6-naphtiriđin tác dụng với HCN có mặt $K_3[Fe(CN)_6]$ sinh ra hai dẫn xuất monoxiano và một dẫn xuất 2,5-đixiano.

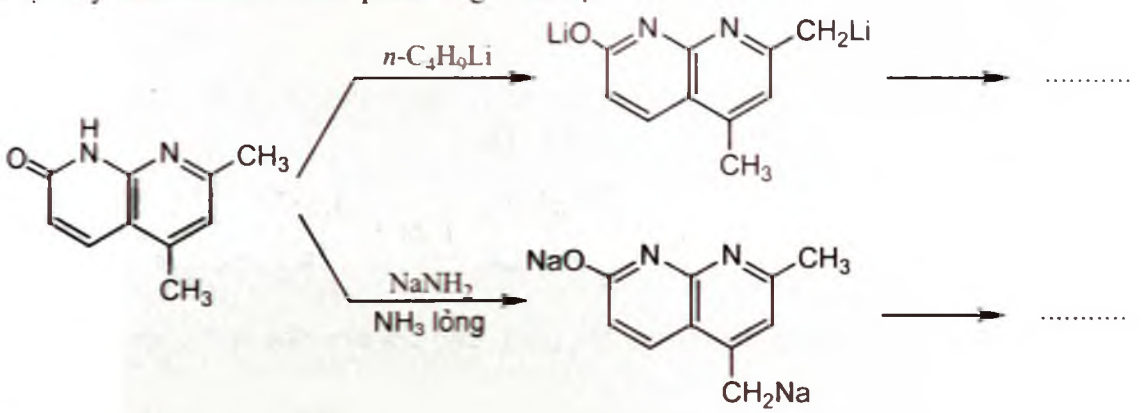
b) *Metylnaphtiriđin*

2-Metyl-1,5-naphtiriđin tác dụng với selen đioxit sinh ra axit cacboxylic:

Trong khi đó oxi hoá N^1,N^5-đioxit cũng bằng SeO_2 lại cho anđehit.

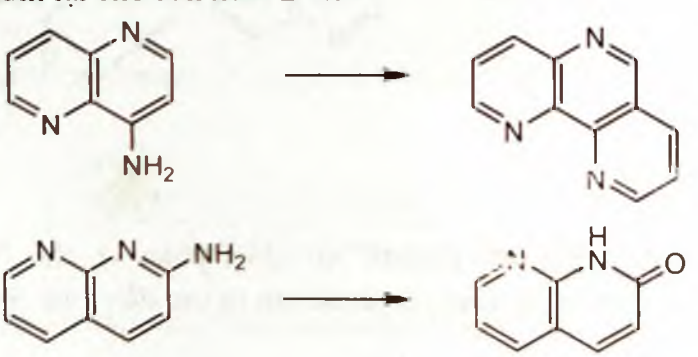
4-Metyl-1,8-naphtiriđin và 2,7-đimetyl-1,8-naphtiriđin trong điều kiện oxi hoá tương tự cũng tạo thành các anđehit tương ứng.

Nhóm metyl của 5,7-đimetyl-1,8-naphtiriđin-2-on có thể bị kim loại hoá một cách chọn lựa tuỳ theo các tác nhân phản ứng. Thí dụ :



c) *Aminonaphtiriđin*

Phản ứng *Skraup* chỉ thực hiện được đối với một số aminonaphtiriđin. Chẳng hạn, 4-amino-1,5-naphtiriđin trong điều kiện *Skraup* cho 4,5,9-triazaphenantren, trong khi đó 2-amino-1,8-naphtiriđin lại cho dẫn xuất 2-oxo-:



Chính 2-amino-1,8-naphtiriđin tác dụng dễ dàng với α-bromo xeton trong điều kiện không nước sinh ra dẫn xuất imidazo của 1,8-naphtiriđin:

10.1.1.3 Tổng hợp vòng naphtiriđin

Phần lớn các phương pháp tổng hợp naphtiriđin đều tương tự tổng hợp quinolin và xuất phát từ các aminopiriđin thích hợp. Chẳng hạn, 1,5-naphtiriđin được điều chế từ 3-aminopiriđin, 1,6-naphtiriđin từ 4-aminopiriđin còn 1,8-naphtiriđin từ 2-aminopiriđin hoặc dẫn xuất.

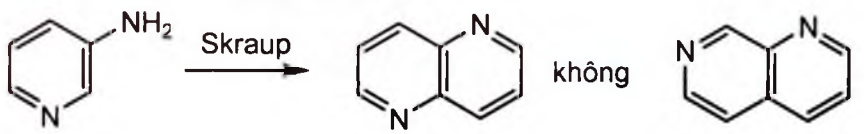
Đối với 1,5-, 1,6-, 1,7- và 1,8-naphtiriđin, có hai phương pháp chính để tổng hợp từ các aminopiriđin là tổng hợp *Skraup* và tổng hợp với đietyl etoximetylenmalonat (kí hiệu dựa theo chữ viết tắt là EMME).

2,6- và 2,7-Naphtiriđin được quan tâm ít hơn và thường được tổng hợp từ 2- hoặc 3-xianopiriđin hoặc cacboxamit tương ứng.

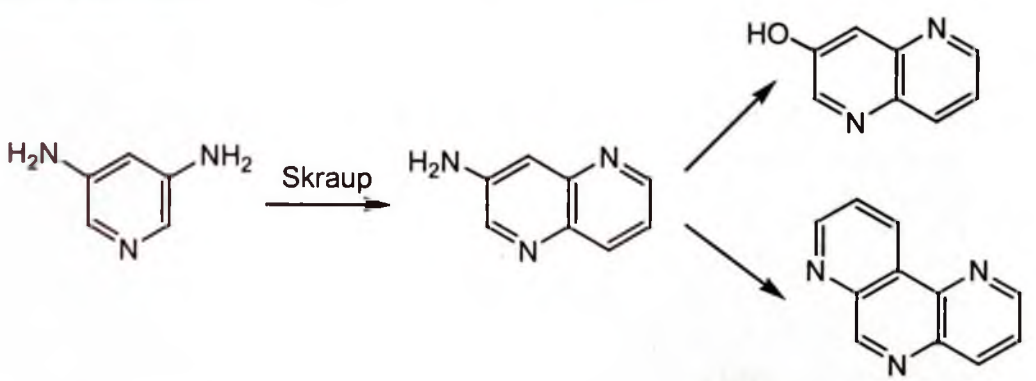
a) *1,5-Naphtiriđin*

• *Tổng hợp Skraup*

1,5-Naphtiriđin được tổng hợp từ 3-aminopiriđin trong điều kiện *Skraup* đạt hiệu suất từ 60% đến 90%, tuỳ thuộc chủ yếu vào chất oxi hoá :

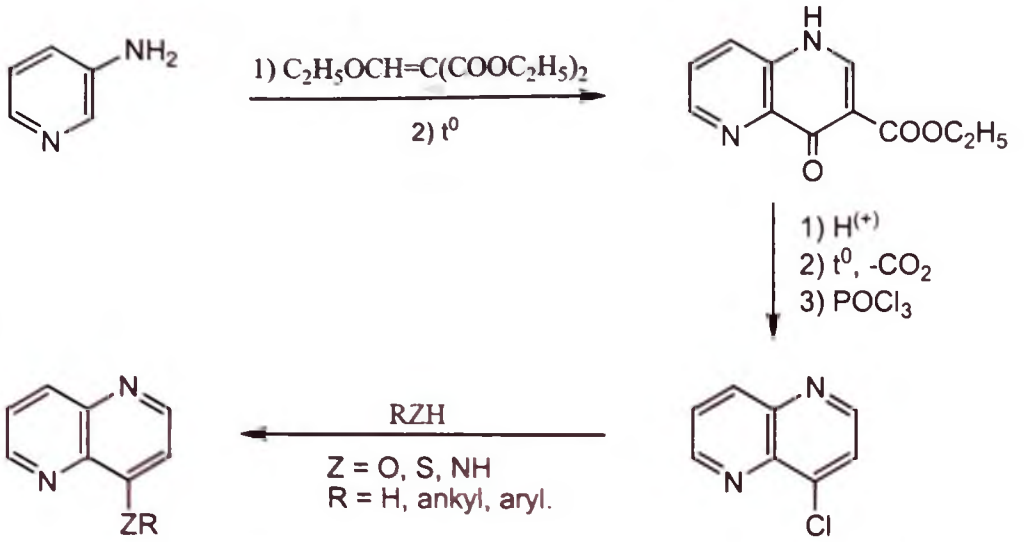


3,5-Điaminopiriđin trong điều kiện của phản ứng *Skraup* cho hỗn hợp ba sản phẩm sinh ra theo sơ đồ sau:



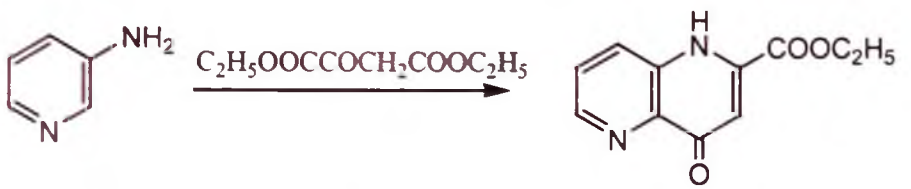
• *Tổng hợp EMME*

Ngưng tụ 3-aminopiriđin với EMME rồi nhiệt phân sẽ cho 3-etoxicacbonyl-1,5-naphtiriđin-4-on là một chất trung gian rất tốt để tạo ra các dẫn xuất ở vị trí 3- hoặc 4- của 1,5-naphtiriđin :

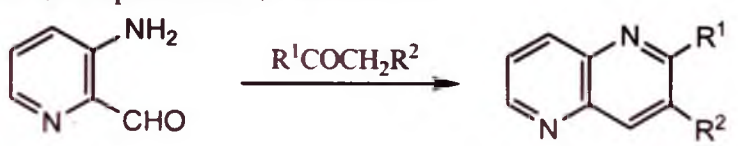


• *Các phương pháp khác*

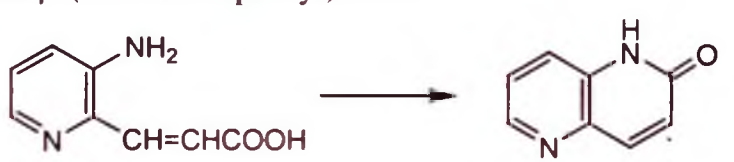
3-Aminopiriđin tác dụng với etyl oxalylaxetat sinh ra 2-etoxicacbonyl-1,5-naphtiriđin-4-on:



3-Aminopiriđin-2-cacbanđehit tác dụng với xeton có nhóm CH_2 linh động (phản ứng *Friedlānder*) sinh ra 1,5-naphtiriđin 2,3-hai lần thế :



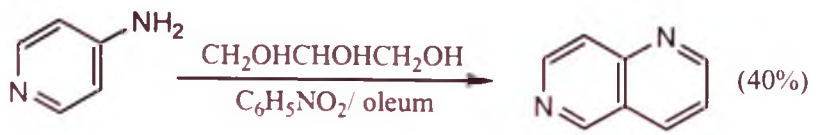
Đóng vòng axit β-(3-amino-2-piriđyl)acrilic:



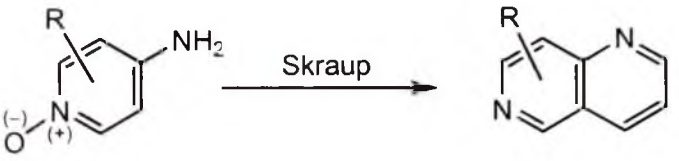
b) *1,6-Naphtiriđin*

• *Tổng hợp Skraup*

Cho 4-aminopiriđin tác dụng với glixerol và hỗn hợp gồm nitrobenzen với oleum đun nóng:



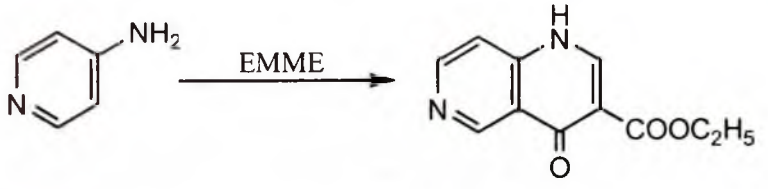
Áp dụng tổng hợp *Skraup* cho 4-aminopiriđin *N*-oxit và dẫn xuất metyl sẽ thu được ,6-naphtiriđin:



R = H, CH_3.

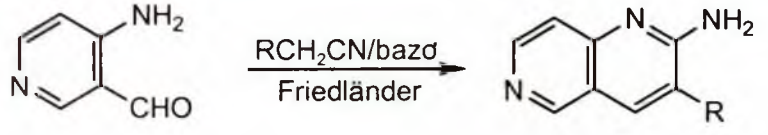
• *Tổng hợp EMME*

Ngưng tụ 4-aminopiriđin với EMME sẽ được 3-etoxicacbonyl-1,6-naphtiriđin-4-on:

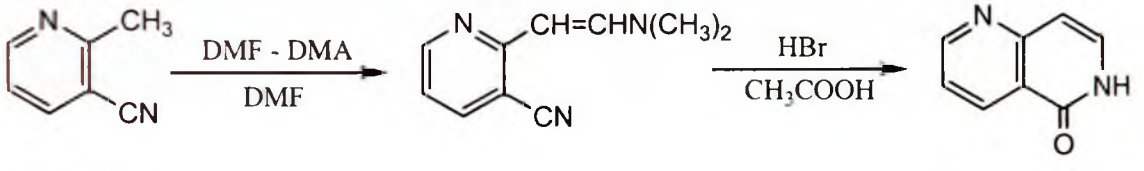


• *Các phương pháp khác*

Ngưng tụ 4-aminonicotinanđehit với hợp chất có nhóm CH_2 linh động (phản ứng *Friedländer*) thu được 1,6-naphtiriđin với hiệu suất cao:



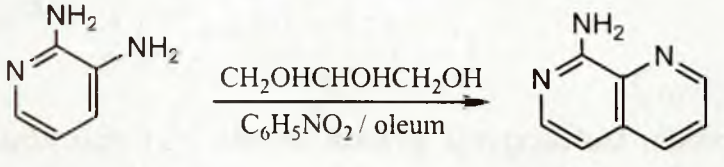
Đóng vòng enamin trung gian sinh ra từ 3-xiano-2-metylpiriđin và đimetylformamit đimetyl axetal sẽ thu được 1,6-naphtiriđin-5-on :



c) *1,7-Naphtiriđin*

• *Tổng hợp Skraup*

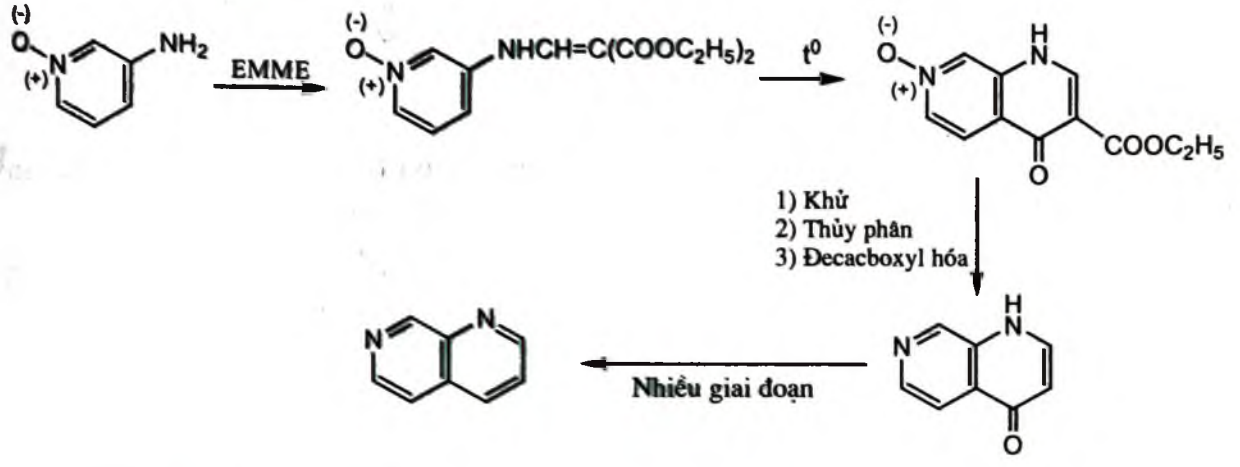
2,3-Điaminopiriđin phản ứng với glixerol và hỗn hợp gồm nitrobenzen và oleum đun nóng sinh ra 8-amino-1,7-naphtiriđin (khi ấy nhóm 2-amino không tham gia phản ứng vì có nhóm 3-amino đẩy electron):



3-Amino-2-piriđon trong điều kiện phản ứng *Skraup* cho 1,7-naphtiriđin-8-on, từ đây dễ dàng điều chế 8-cloro-1,7-naphtiriđin và 1,7-naphtiriđin:

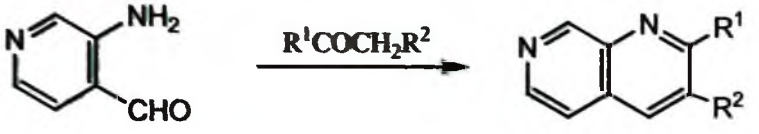
• *Tổng hợp EMME*

Từ 3-aminopiriđin *N*-oxit và EMME có thể tổng hợp 1,7-naphtiriđin-8-on, từ đây điều chế 1,7-naphtiriđin:

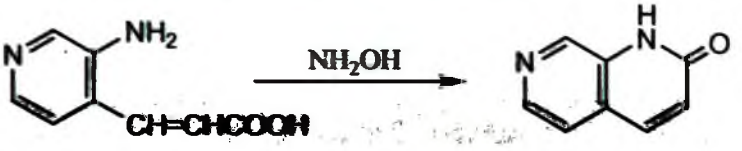


• *Các phương pháp khác*

Đi từ 3-aminoisonicotinandehit và hợp chất có nhóm metylen linh động:



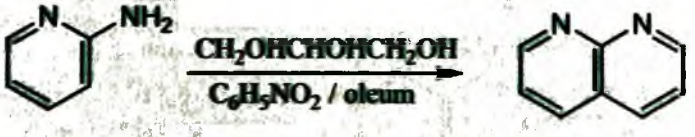
Đi từ axit 3-(3-amino-4-piriđyl)acrylic và hiđroxylamin:



1,8-Naphtiriđin

• *Tổng hợp Skraup*

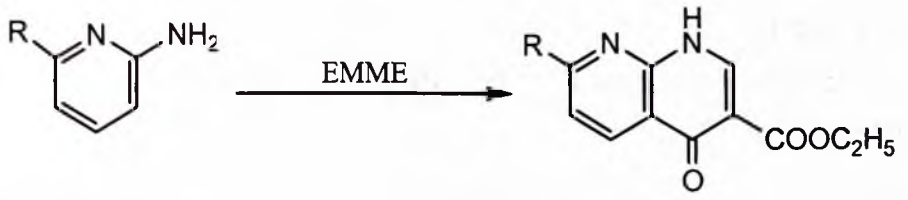
Từ 2-aminopiriđin có thể tổng hợp 1,8-naphtiriđin với hiệu suất tốt nếu dùng hỗn hợp nitrobenzen và oleum đun nóng:



Có thể thay 2-aminopiriđin bằng 2-aminopicolin và 2-aminolutiđin, thay glixerol bằng crotonandehit hoặc metyl vinyl xeton... để thu được các sản phẩm 1,8-naphtiriđin tương ứng.

• *Tổng hợp EMME*

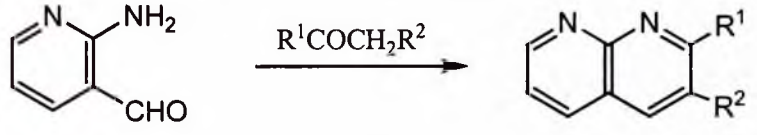
Phương pháp này cho kết quả phức tạp, vì nếu đi từ 2-aminopiriđin không có nhóm thế thì thu được sản phẩm hầu như duy nhất là dẫn xuất của piriđo[1,2-*a*]pirimiđin. Chỉ khi trong vòng piriđin có nhóm thế đẩy electron ở vị trí 6, thì phản ứng mới cho dẫn xuất của 1,8-naphtiriđin :



R = CH_3, OC_2H_5, NH_2,...

• *Các phương pháp khác*

Ngưng tụ *Friedländer* 2-aminonicotinanđehit với xeton hoặc các hợp chất có nhóm metylen linh động khác sẽ cho dẫn xuất thế của 1,8-naphtiriđin với hiệu suất tốt.

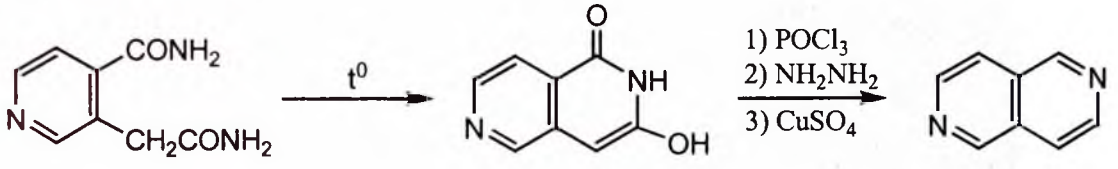


R^1 = H, CH_3, NH_2,...

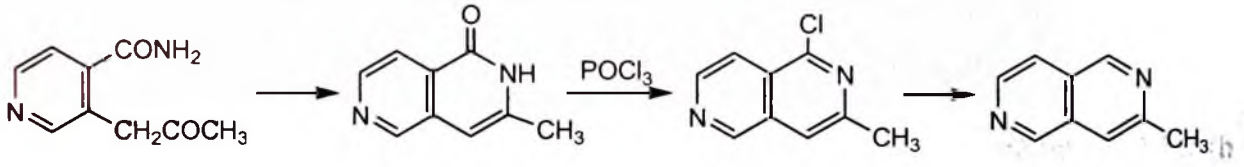
R^2 = H, C_6H_5, $COCH_3$, $COOC_2H_5$, NO_2, CN,...

e) *2,6-Naphtiriđin*

2,6-Naphtiriđin lần đầu tiên được tổng hợp theo sơ đồ sau đây :

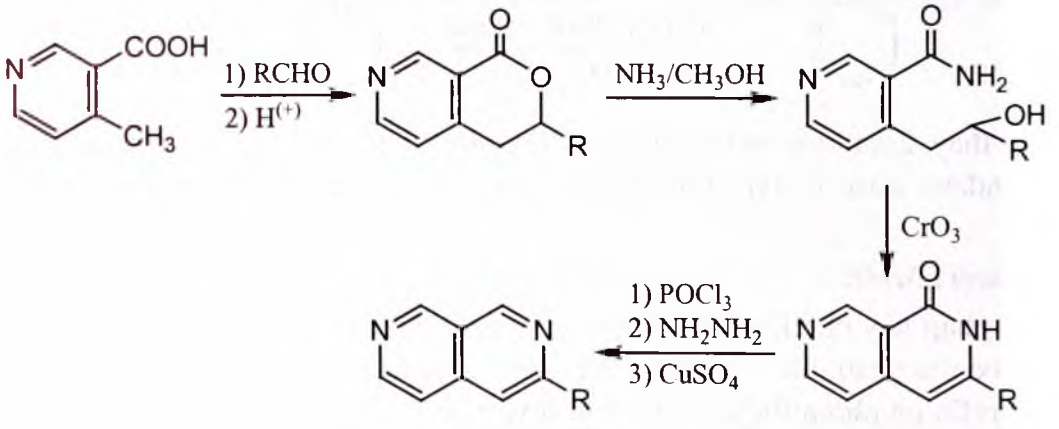


3-Metyl-2,6-naphtiriđin được tổng hợp từ axit 3-(2-oxopropyl)isonicotinic:

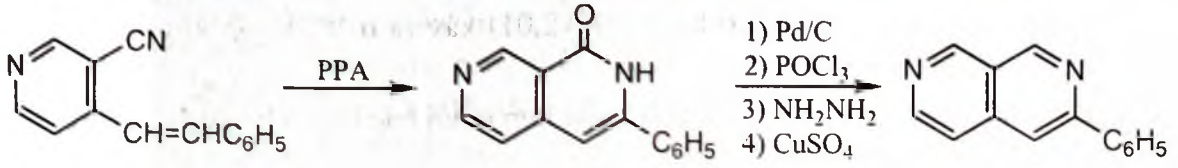


f) *2,7-Naphtiriđin*

Xuất phát từ axit 4-metylnicotinic và anđehit có thể tổng hợp 2,7-naphtiriđin và dẫn xuất 3-metyl của nó nhờ chuỗi các phản ứng sau:



Sự đóng vòng nội phân tử 3-xiano-4-stirylpiriđin sinh ra 2,7-naphtiriđin-1-on, sản phẩm này cũng được chuyển hoá thành 3-phenyl-2,7-naphtiriđin theo phương pháp thông thường:

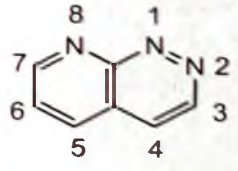


Ngoài ra, còn nhiều phương pháp khác cũng đi từ các dẫn xuất thế ở vị trí 4 của 3-xianopiriđin.

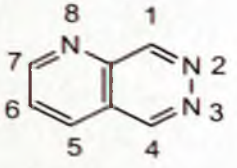
10.1.2 Piriđođiazin

Có ba nhóm piriđođiazin, mỗi nhóm gồm một số đồng phân với tên gọi như sau:

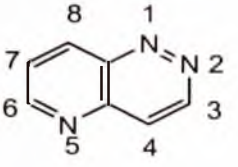
• Nhóm *piriđopiriđazin* gồm có sáu đồng phân:



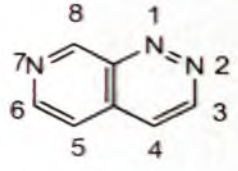
Piriđo[2,3-*c*]piriđazin



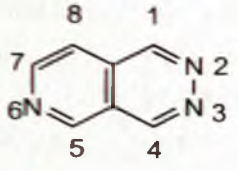
Piriđo[2,3-*d*]piriđazin



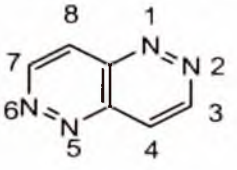
Piriđo[3,2-*c*]piriđazin



Piriđo[3,4-*c*]piriđazin

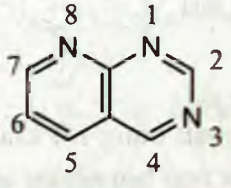


Piriđo[3,4-*d*]piriđazin

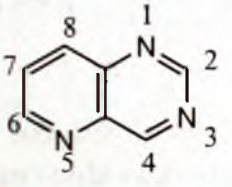


Piriđo[4,3-*c*]piriđazin

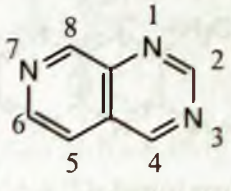
• Nhóm *piriđopirimiđin* gồm có bốn đồng phân:



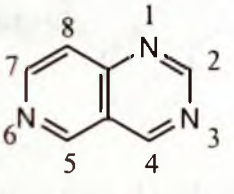
Piriđo[2,3-*d*]pirimiđin



Piriđo[3,2-*d*]pirimiđin

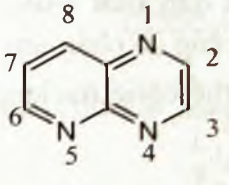


Piriđo[3,4-*d*]pirimiđin

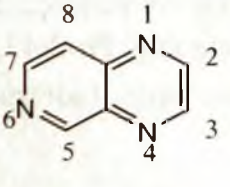


Piriđo[4,3-*d*]pirimiđin

• Nhóm *piriđopirazin* chỉ có hai đồng phân:



Pirido[2,3-*b*]pirazin



Pirido[4,3-*b*]pirazin

10.1.2.1 Phản ứng của vòng piriđođiazin

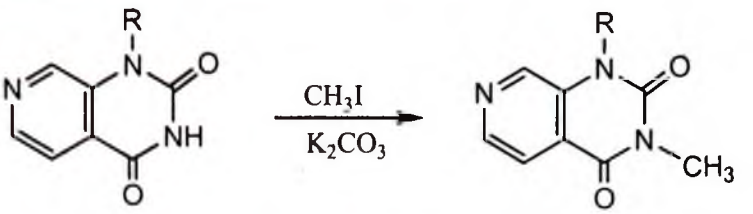
a) *Phản ứng của nguyên tử nitrogen với tác nhân electrophin*

• Proton hoá piriđo[2,3-*d*]piriđazin (pK_a 2,01) xảy ra ở N^8, trong khi đó đồng phân [3,4-*d*] (pK_a 1,76) bị proton hoá ở N^6.

Ankyl hoá piriđo[2,3-*d*]piriđazin cho hỗn hợp muối bậc bốn ở N^2 và N^3. Phản ứng tạo *N*-oxit cũng xảy ra ở hai vị trí này.

• Proton hoá các piriđopirimiđin thường xảy ra ở nitrogen của vòng pirimiđin và được nối tiếp bằng phản ứng mở vòng này.

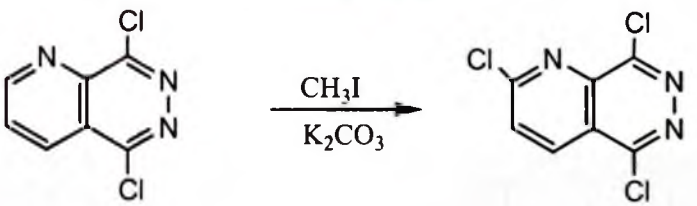
Thú vị là phản ứng *N*-ankyl hoá dẫn xuất 2,4-đioxo của piriđo[2,3-*d*]pirimiđin xảy ra ở N^3 cũng thuộc vòng pirimiđin:



b) *Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân electrophin*

• Đối với các piriđopiriđazin, phản ứng thế electrophin thật sự rất khó xảy ra. Chẳng hạn, piriđo[3,4-*d*]piriđazin hoàn toàn trơ đối với oleum 65%.

Piriđo[2,3-*d*]piriđazin có tạo được dẫn xuất 3-bromo, song phải đi qua dẫn xuất 3,4-đihiđro-3,4-đibromo theo cơ chế cộng-tách. Tương tự như vậy, từ 1,4-đicloropiriđo[2,3-*d*]piriđazin có thể clo hoá vị trí 6 khi đun nóng mạnh với PCl_5:



• Phản ứng thế electrophin đối với các piriđopirazin cũng rất khó. Người ta chỉ thực hiện được phản ứng nitro hoá khi vòng piriđo được hoạt hoá bởi nhóm amino. Thí dụ :

Dùng PCl_5 có thể clo hoá vị trí số 7 của 2,3-đihiđroxipiriđo[2,3-*b*]pirazin.

c) *Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân nucleophin*

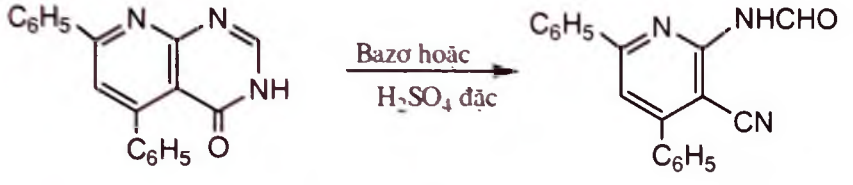
• $LiAlH_4$ tác dụng với piriđo[2,3-*d*]piriđazin và dẫn xuất 4-oxo của nó cho hỗn hợp 1,2- và 3,4-đihiđro tương ứng. Piriđo[3,4-*d*]piriđazin cũng có phản ứng tương tự như vậy.

Các tác nhân như amin, hidrazin, thiol,... có thể cộng nucleophin vào vị trí 4 của piriđo[3,2-*c*]piriđazin.

Đáng chú ý là, piriđo[2,3-*d*]piriđazin tham gia phản ứng amin hoá kiểu *Chichibabin* vị trí 2 của vòng piriđin.

• Đối với các piriđopirimiđin, trong khi phản ứng khử trên chất xúc tác dễ xảy ra ở phía vòng piriđin, thì phản ứng khử bằng B_2H_6 xảy ra ở phía vòng pirimiđin sinh ra các dẫn xuất đi- hoặc tetrahiđro-, còn $LiAlH_4$ thì khử-mở vòng sinh ra dẫn xuất aminometyl của piriđin, đặc biệt là khi có nhóm thế aryl ở nguyên tử nitrogen.

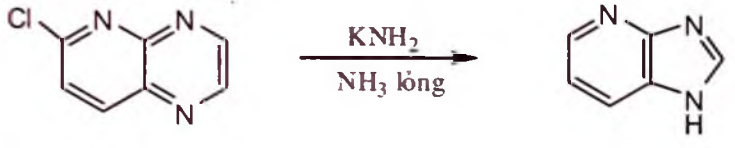
Nước trong dung dịch axit tấn công nucleophin vào phía vòng pirimiđin, thoạt tiên là cộng nucleophin, sau đó mở vòng tạo thành dẫn xuất của α-aminopiriđin. Dung dịch bazơ cũng có phản ứng tương tự. Thí dụ:



• Piriđo[2,3-*b*]pirazin bị khử ở phía vòng pirazin, tạo thành dẫn xuất 1,2,3,4-tetrahiđro- bởi $LiAlH_4$, $NaBH_4$/TFA và nhiều chất khử khác.

Piriđopirazin này tác dụng với hợp chất cơ magie sinh ra dẫn xuất 2,3-điankyl-.

Tác dụng của KNH_2 với 6-cloropiriđo[2,3-*b*]pirazin vừa loại bỏ halogen vừa thu hẹp vòng, sinh ra imiđazo[4,5-*b*]piriđin:

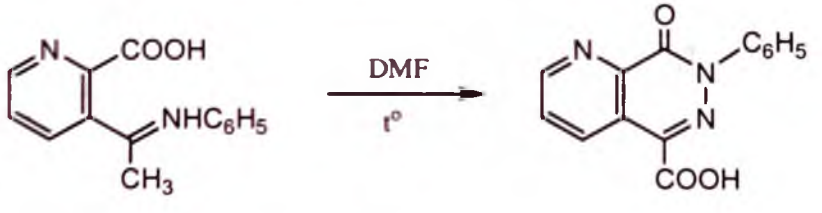


10.1.2.2 Tổng hợp vòng piriđođiazin

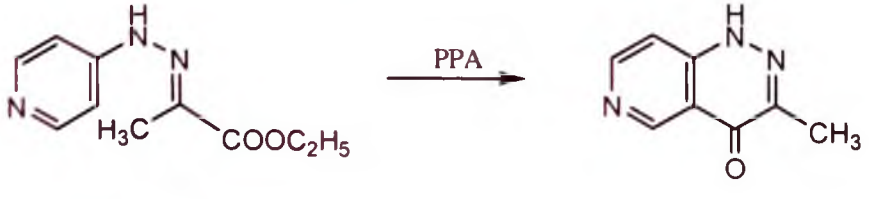
Có nhiều phương pháp tổng hợp piriđođiazin. Sau đây chỉ giới thiệu một số thí dụ:

a) *Tổng hợp piriđopiriđazin*

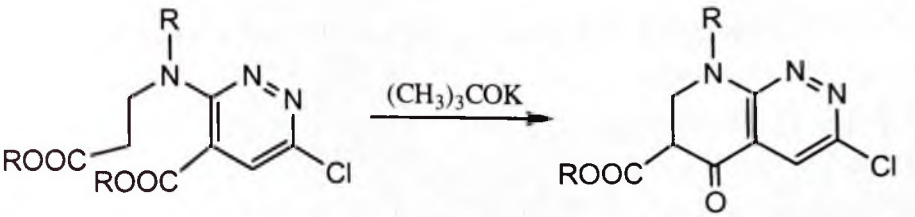
• Từ dẫn xuất của piriđin, tạo liên kết kề bên dị tử:



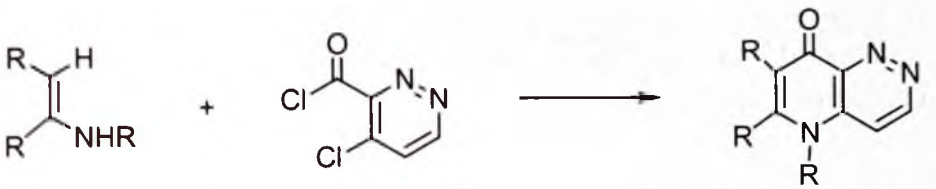
• Từ dẫn xuất của piriđin, tổng hợp dẫn xuất của piriđo[4,3-*c*]piriđazin:



• Từ dẫn xuất của piridazin, tổng hợp dẫn xuất của piriđo[2,3-*c*]piriđazin:

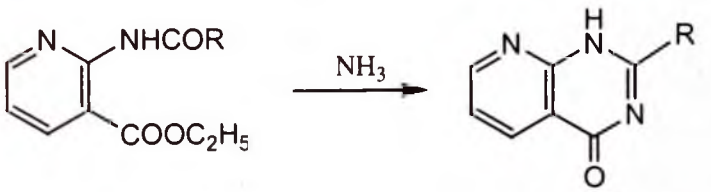


• Từ dẫn xuất của piriđazin, tổng hợp dẫn xuất của piriđo[3,2-*c*]piriđazin:

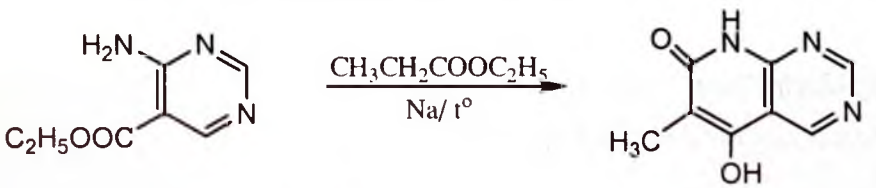


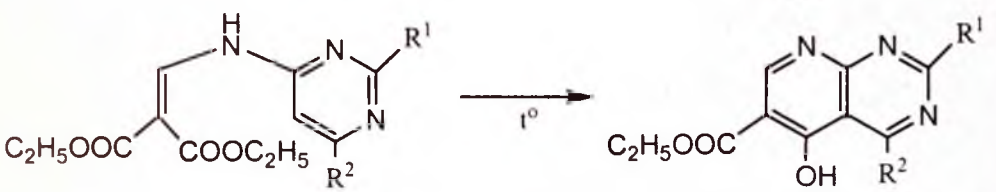
b) *Tổng hợp piriđopirimiđin*

• Từ dẫn xuất của piriđin, tổng hợp dẫn xuất của piriđo[2,3-*d*]pirimiđin:



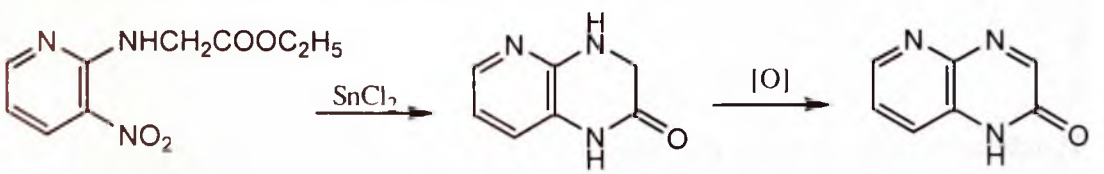
• Từ dẫn xuất của pirimiđin, tổng hợp dẫn xuất của piriđo[2,3-*d*]pirimiđin:

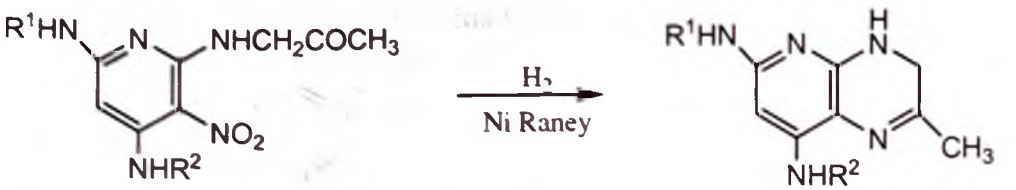




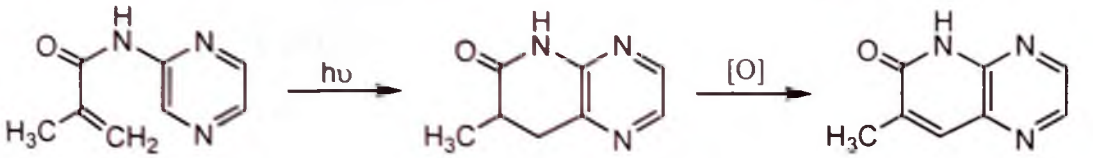
c) *Tổng hợp piriđopirazin*

• Từ dẫn xuất của piriđin, tổng hợp dẫn xuất của piriđo[2,3-*b*]pirazin:





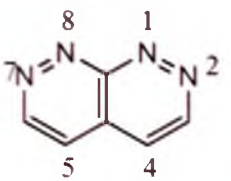
• Từ dẫn xuất của pirazin, tổng hợp dẫn xuất của piriđo[2,3-*b*]pirazin:



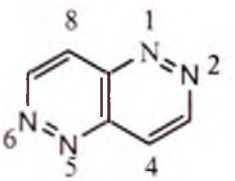
10.1.3 Điazinođiazin. Pteriđin

Các điazinođiazin không chứa nguyên tử nitrogen ở vị trí dung hợp gồm 13 đồng phân, có công thức cấu tạo và tên gọi hệ thống như sau:

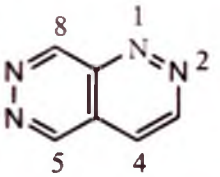
› *Piriđazinopiriđazin* có bốn đồng phân:



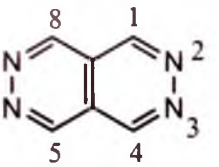
Piriđazino[3,4-*c*]piriđazin



Piriđazino[4,3-*c*]piriđazin

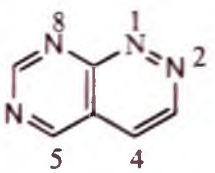


Piriđazino[4,5-*c*]piriđazin

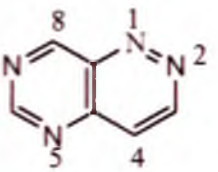


Piriđazino[4,5-*d*]piriđazin

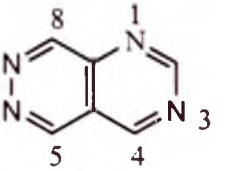
• *Pirimiđopiriđazin* có ba đồng phân:



Pirimiđo[4,5-*c*]piriđazin

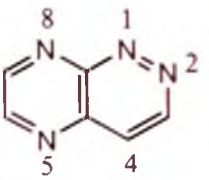


Pirimiđo[5,4-*c*]piriđazin

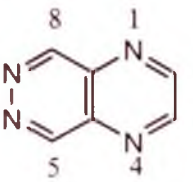


Pirimiđo[4,5-*d*]piriđazin

• *Pirazinopiriđazin* có hai đồng phân:

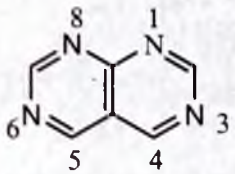


Pirazino[2,3-*c*]piriđazin

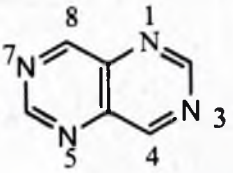


Pirazino[2,3-*d*]piriđazin

• *Pirimiđopirimiđin* cũng có hai đồng phân:

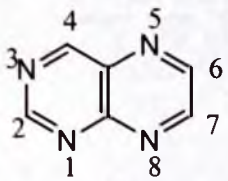


Pirimiđo[4,5-*d*]pirimiđin

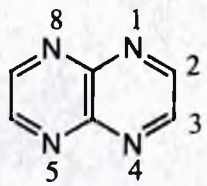


Pirimiđo[5,4-*d*]pirimiđin

• *Pirazinopirimiđin* và *pirazinopirazin* đều chỉ có một đồng phân:



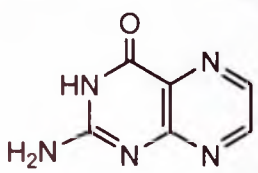
Pirazino[2,3-*d*]pirimiđin (Pteriđin)



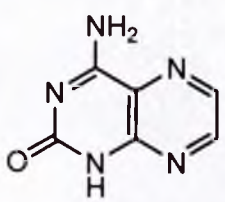
Pirazino[2,3-*b*]pirazin

Trong số 13 điazinođiazin nêu trên, chỉ riêng pirazino[2,3-*d*]pirimiđin có tên thông thường là ***pteriđin*** và được nghiên cứu rất nhiều, vì vòng này khá phổ biến trong thiên nhiên lại có nhiều ý nghĩa thực tiễn.

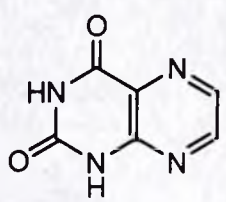
Một số dẫn xuất oxo và amino của pteriđin cũng có tên thông thường như sẽ nêu dưới đây:



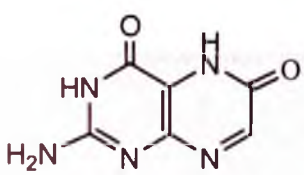
Pterin



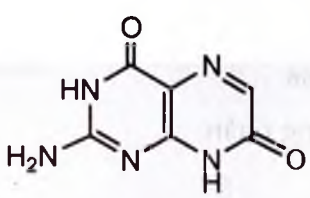
Isopterin



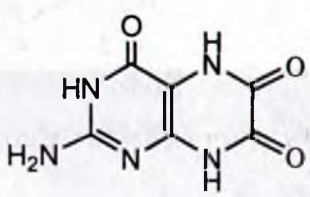
Lumazin



Xantopterin

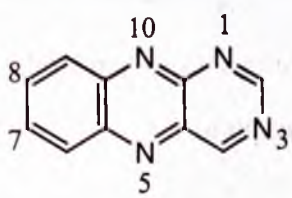


Isoxantopterin



Leucopterin

Ngoài ra, còn cần nêu tên thông thường cho một vài dẫn xuất của benzo[*g*]pteriđin



Benzo[*g*]pteriđin

Aloxazin

Isoaloxazin (hay Flavin)

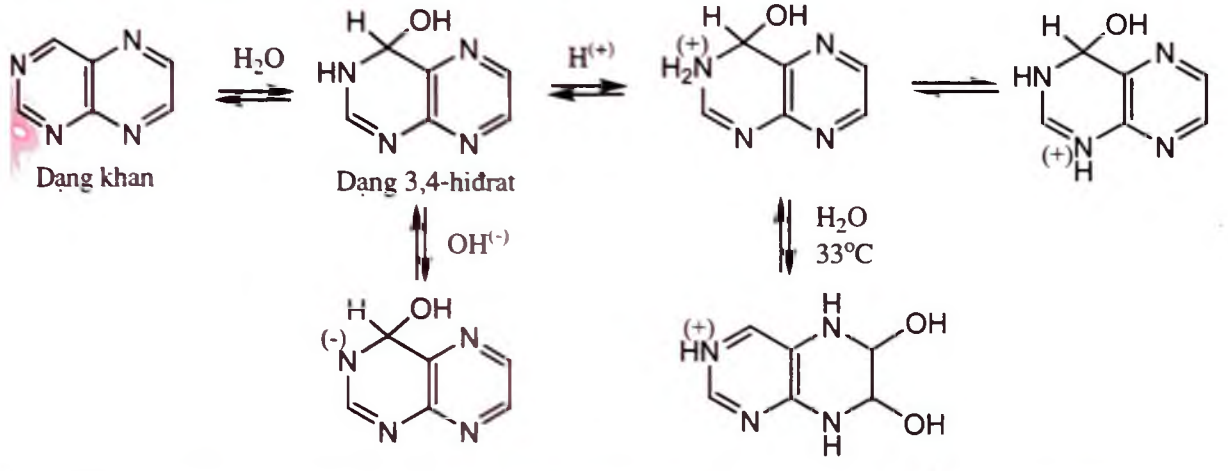
Cấu trúc phân tử pteriđin đã được đề cập đến ở 2-2-3. Mục này chỉ khảo sát các phản ứng và tổng hợp pteriđin cùng một số dẫn xuất.

10.1.3.1 Phản ứng của vòng pteriđin

Pteriđin là hệ vòng thơm yếu, nghèo mật độ electron ở các nguyên tử cacbon, do có nhiều nguyên tử nitrogen lai hoá sp^2. Có thể suy ra rằng các phản ứng với tác nhân electrophin vừa hiếm vừa khó xảy ra, các phản ứng mở vòng lại dễ, còn phản ứng với tác nhân nucleophin thì phong phú và đa dạng.

a) *Tính bazơ và tính axit. Phản ứng cộng nước và mở vòng*

Pteriđin là một bazơ, với pK_a ở dạng khan được xác định bằng kĩ thuật chuẩn độ nhanh là ~ 2,0. Tuy nhiên, pK_a của pteriđin trong dung dịch nước là 4,79; đó là do sự tạo thành dạng 3,4-hiđrat theo một hệ cân bằng :



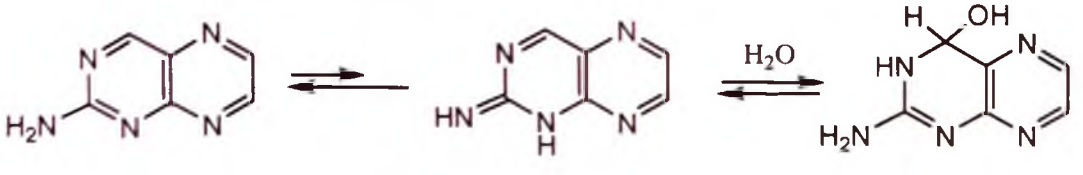
Chính dạng 3,4-hiđrat của pteriđin có pK_a 4,79, vì nguyên tử N^3 ở trạng thái lai hoá sp^3. Giá trị pK_a nhỏ hơn hiđrat tương ứng của piriđo[2,3-*d*]pirimiđin (pK_a 6,56) và benzo[*d*]pirimiđin hay là quinazolin (pK_a 7,77). Mặc dù trong phân tử pteriđin có bốn nguyên tử nitrogen, song N^3 có tính bazơ mạnh nhất: $N^3 > N^1 > N^5 > N^8$.

Cân bằng giữa dạng "khan" và dạng 3,4-hiđrat ở 20°C lệch về bên trái, với tỉ lệ dạng "khan": dạng hiđrat là 3,5 : 1,0; pK_a của hỗn hợp hai dạng này phải nhỏ hơn 4,79.

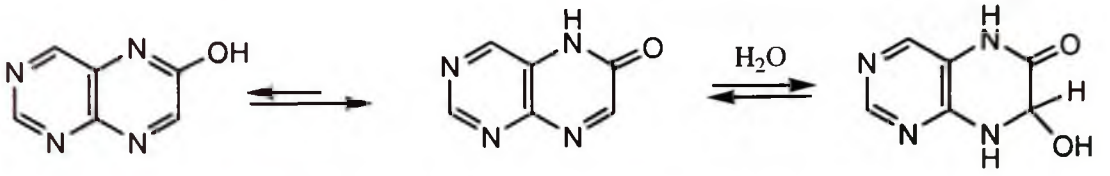
Trong môi trường axit (pH = 2) có cân bằng giữa dạng 3,4-monohiđrat và dạng 5,6,7,8-đihiđrat với tỉ lệ 21%(monohiđrat) : 79%(đihiđrat) ở 33°C.

Chính sự tồn tại của dạng 3,4-hiđrat là nguyên nhân làm cho pteriđin còn có tính axit yếu với pK_a 11,21 (có thể chuẩn độ bằng dung dịch kiềm).

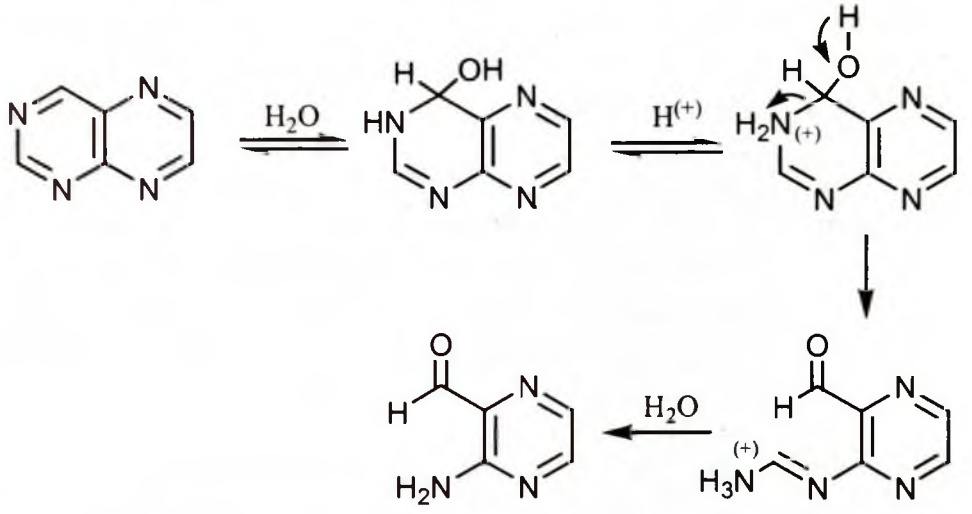
Sự tạo thành 3,4-hiđrat là một phản ứng chịu sự khống chế động học, trong khi đó sự cộng hợp hai phân tử nước vào phía vòng pirazin là phản ứng chịu sự khống chế nhiệt động học. 2-Hiđroxi- và 2-aminopteriđin cũng cộng một phân tử nước vào liên kết kép 3,4:



Trong khi đó, 6-hiđroxipteriđin trong cùng điều kiện lại cộng nước vào liên kết kép 7,8 :



Sự tạo thành 3,4-hiđrat của pteriđin cũng chính là sự khởi đầu cho quá trình mở vòng bên phía dị vòng pirimiđin và còn giữ lại dị vòng pirazin theo sơ đồ sau:



b) *Phản ứng với các tác nhân electrophin*

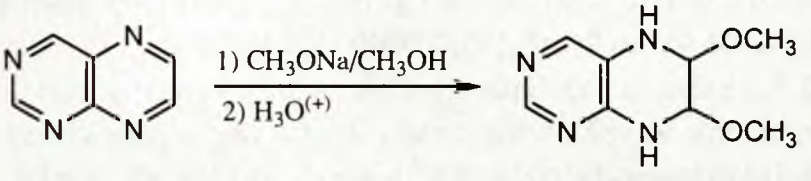
Pteriđin không tham gia các phản ứng thế electrophin kinh điển ở nguyên tử cacbon, như nitro hoá, nitroso hoá, sunfo hoá, halogen hoá, v.v...

Phản ứng của các nhóm thế ở pteriđin với các tác nhân electrophin sẽ được đề cập sau.

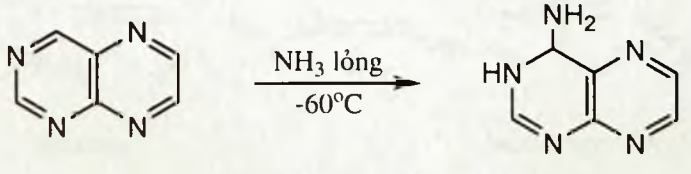
c) Phản ứng với các tác nhân nucleophin

Do mật độ electron ở các nguyên tử cacbon trong vòng pteriđin rất thấp, các phản ứng với tác nhân nucleophin xảy ra khá dễ dàng. Dẫu sao, không xảy ra phản ứng *Chichibabin.*

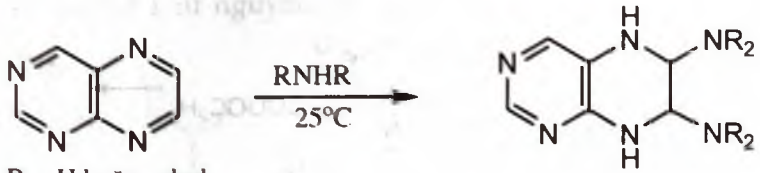
Tương tự như nước, các ancol như metanol, etanol,... tạo sản phẩm cộng vào vị trí 6,7 của pteriđin. Chẳng hạn, natri metylat/metanol tác dụng với pteriđin cho 6,7-đimetoxi-5,6,7,8-tetrahiđropteriđin:



Amoniac lỏng ở -60°C cộng vào liên kết 3,4 cho sản phẩm duy nhất là 4-amino-3,4-đihiđropteriđin:

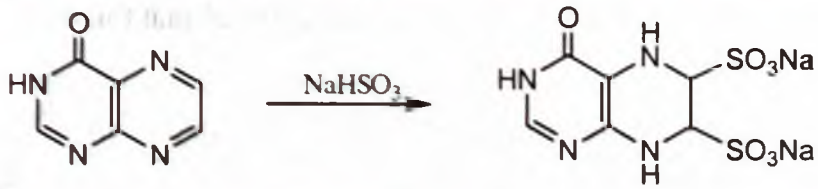


Tuy nhiên, ở nhiệt độ phòng amoniac cũng như các amin bậc một và bậc hai lại cho sản phẩm cộng vào các liên kết 5,6,7,8:



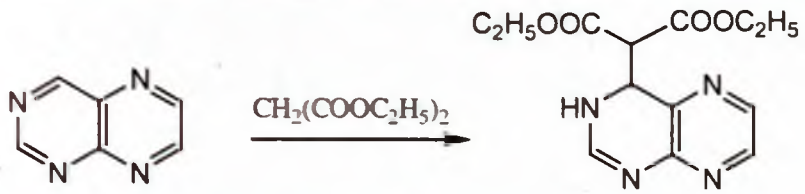
R = H hoặc ankyl

Pteridin-4-on không cộng hợp nước, nhưng có thể cộng natri hidrosunfit:

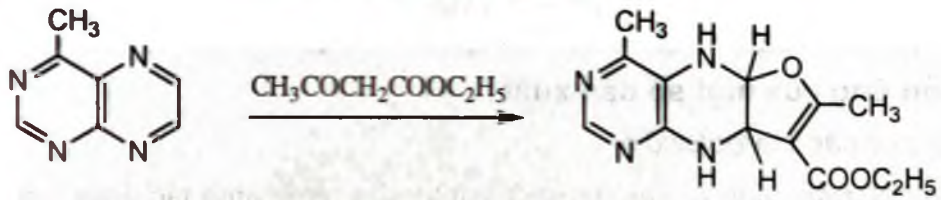


Các tác nhân chứa nhóm metylen linh động có thể tham gia các phản ứng, về cơ bản theo kiểu cộng *Michael*, với pteridin và dẫn xuất.

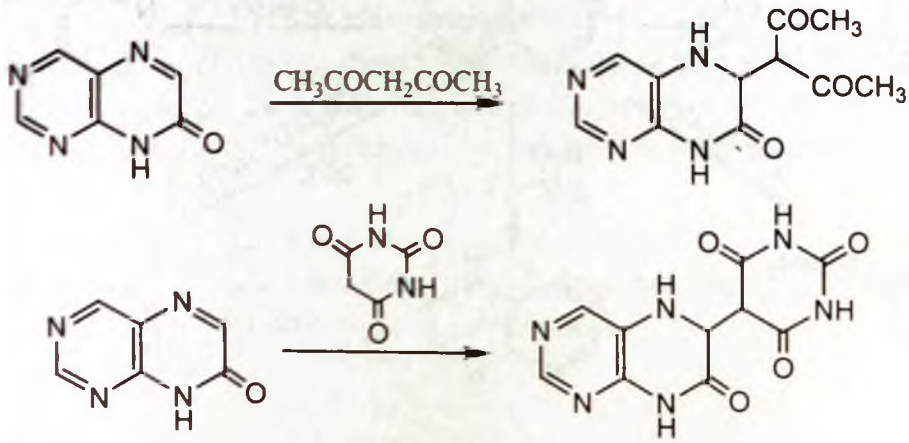
Pteridin, 2-aminopteridin và pteridin-2-on cộng đietyl malonat vào liên kết 3,4. Thí dụ:



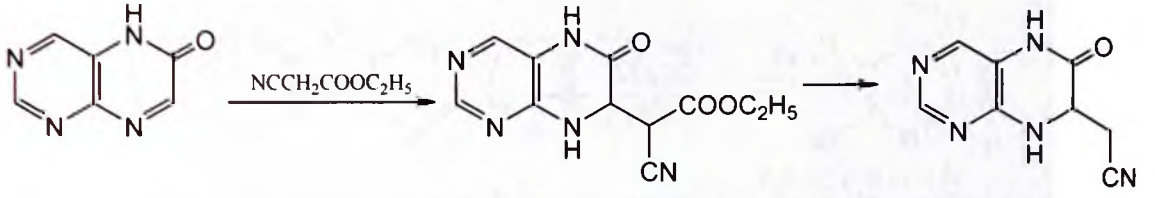
Pteridin, 2- hoặc 4-metylpteridin có thể cộng một phân tử etyl axetoaxetat hoặc axetylaxeton vào vị trí 6,7 rồi đóng vòng thành hợp chất trixilic. Thí dụ:



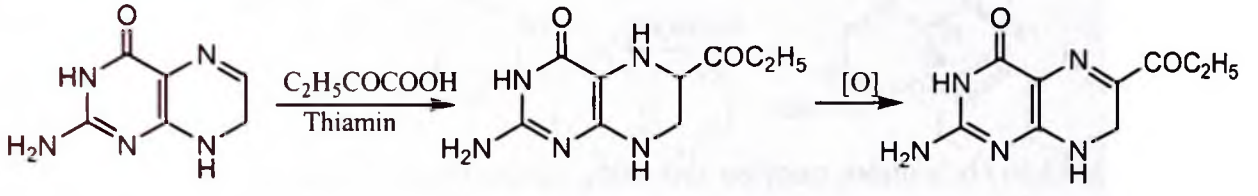
Trường hợp đặc biệt là pteridin-7-on. Chất này không cộng được nước và ancol, nhưng lại dễ dàng tham gia nhiều phản ứng kiểu *Michael* trong môi trường trung tính và cả ở pH = 2. Thí dụ các phản ứng với axetylaxeton và với axit bacbituric:



Pteriđin-6-on trong dung dịch kiềm ở lạnh cũng dễ cộng cacbanion sinh ra từ axeton, đietyl malonat, etyl xianoaxetat,... Thí dụ:



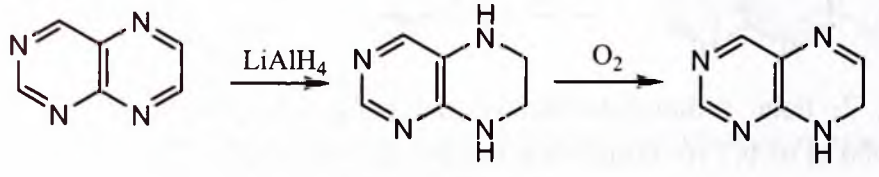
7,8-Đihiđropterin hay là 2-amino-7,8-đihiđropteriđin-4-on cộng một cacbanion theo kiểu *Michael* vào liên kết 5,6. Phản ứng xảy ra dễ dàng khi có mặt thiamin:



Phản ứng thế nucleophin của các halogenopteriđin sẽ được đề cập sau.

d) *Các phản ứng khử và oxi hoá*

Khi khử pteriđin bằng lithi nhôm hiđrua sẽ thu được 5,6,7,8-tetrahiđropteriđin, oxi hoá sản phẩm đó bằng oxi không khí sẽ thu được 7,8-đihiđropteriđin:

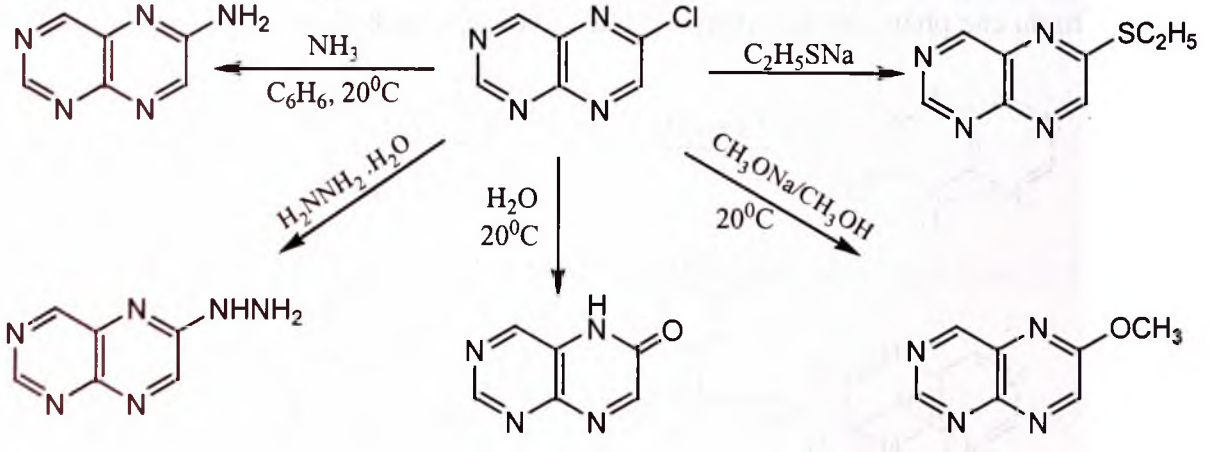


Oxi hoá pteriđin bằng hiđrogen peroxit trong môi trường axit sinh ra các *N*-oxit khác nhau.

10.1.3.2 Phản ứng của một số dẫn xuất

a) *Phản ứng của các cloropteriđin*

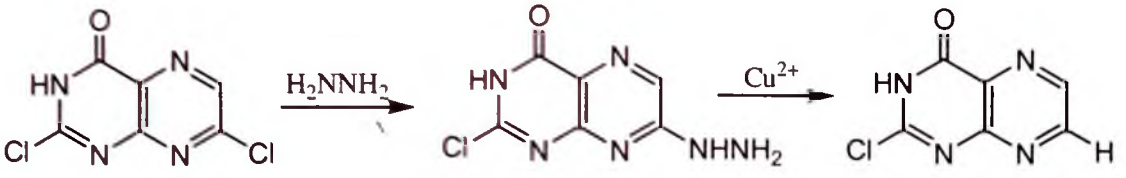
Các cloropteriđin sinh ra khi cho hiđroxipteriđin tương ứng tác dụng với $PCl_5/POCl_3$ hoặc PCl_5/PCl_3. Từ cloropteriđin có thể chuyển hoá thành các dẫn xuất khác của pteriđin bằng phản ứng thế nucleophin. Thí dụ các phản ứng của 6-cloropteriđin:



Khả năng phản ứng của các cloropteriđin phụ thuộc vị trí của nguyên tử clo và giảm theo trình tự: 7 > 4 > 6 > 2.

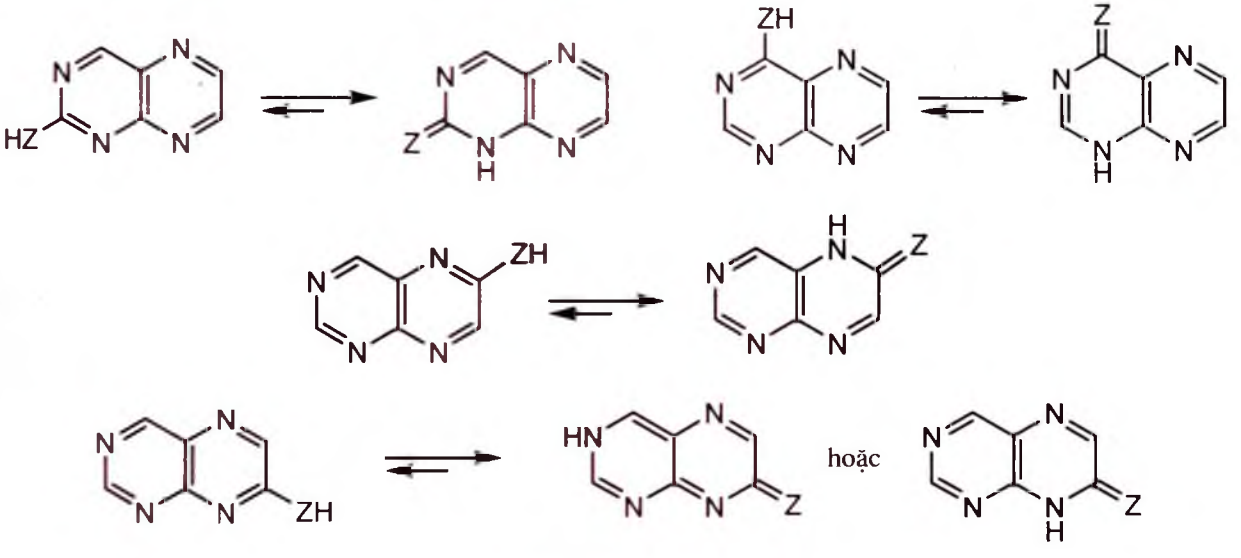
Axit iođhiđric có thể khử nguyên tử clo của cloropteriđin, tức là thay thế clo bằng hiđrogen. Thí dụ :

Cũng có thể thay thế nguyên tử clo bằng nguyên tử hiđrogen theo cách hiđrazin hoá rồi oxi hoá. Thí dụ:



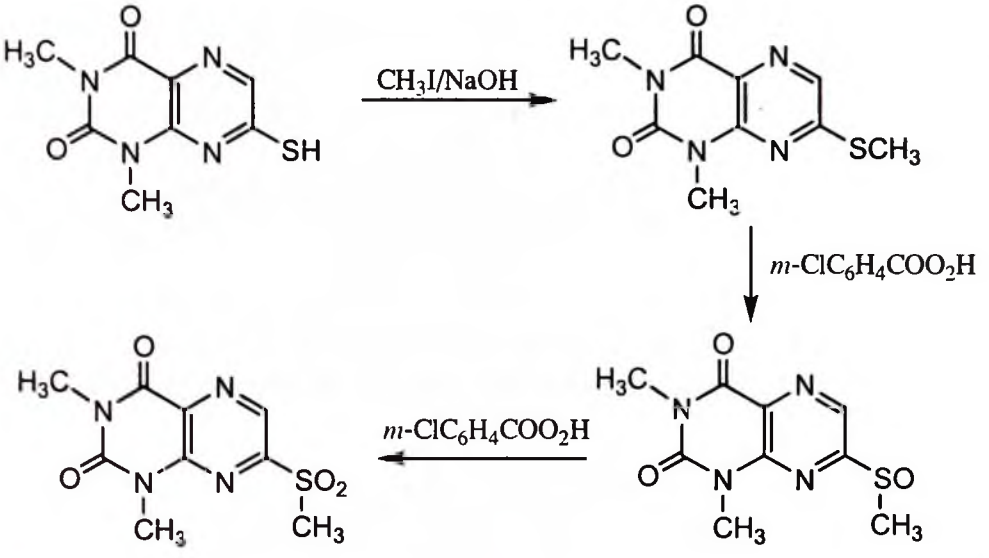
b) *Phản ứng của các hiđroxi- và sunfanylpteriđin*

• Các hiđroxi- và sunfanylpteriđin tồn tại ở trạng thái cân bằng của hai dạng tautome; cân bằng đó thường lệch nhiều về phía dạng oxo (Z = O) và thioxo (Z = S) :

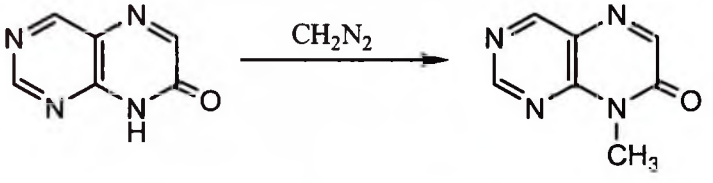


• Các dẫn xuất hiđroxi- và sunfanylpteriđin có thể tham gia phản ứng ankyl hoá bởi các tác nhân như ankyl halogenua, điankyl sunfat, điazometan... Hướng của phản ứng là vào nguyên tử oxigen hoặc lưu huỳnh hay là nguyên tử nitrogen, điều đó phụ thuộc bản chất của nhóm thế, số lượng và vị trí nhóm thế, bản chất của tác nhân phản ứng cùng điều kiện của phản ứng.

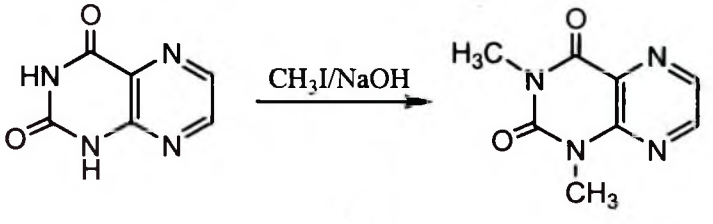
Nói chung, metyl iođua trong môi trường kiềm ưu tiên ankyl hoá nguyên tử lưu huỳnh. (Metylsunfanyl)pteriđin thu được có thể đem oxi hoá thành metylsunfoxit rồi metylsunfon, nhờ tác dụng của axit *m*-cloroperoxibenzoic:

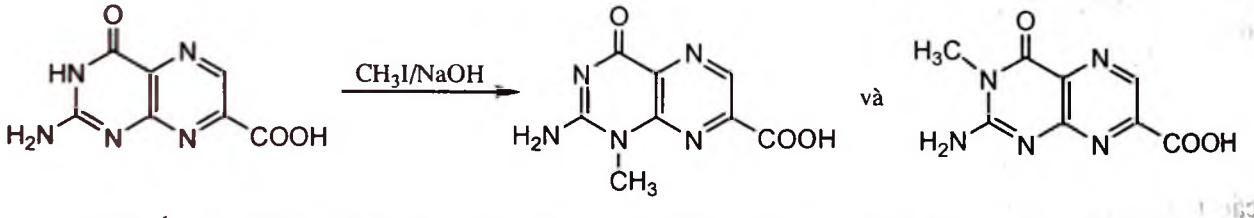


Pteriđin-7-on tác dụng với điazometan sinh ra 8-metylpteriđin-7-on; đó là sản phẩm *N*-metyl hoá, còn sản phẩm *O*-metyl hoá chỉ sinh ra với vi lượng ở dạng vết:

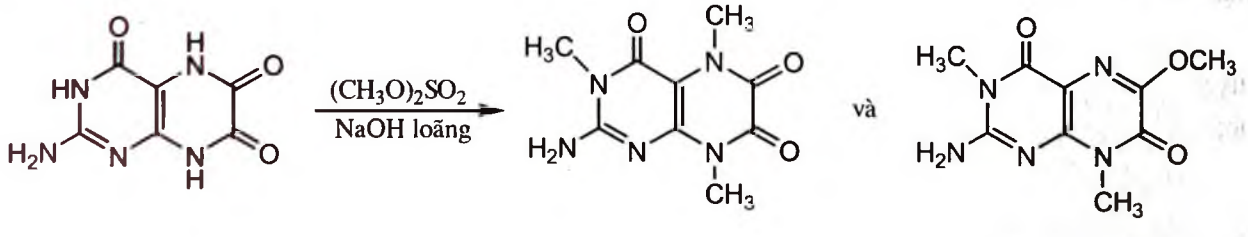


Pteriđin-2,4-đion (hay là lumazin) tác dụng với metyl iođua trong kiềm sinh ra sản phẩm *N*-metyl hoá ở cả hai vị trí 1 và 3, trong khi đó axit 2-amino-4-oxopteriđin-7-cacboxylic (hay là axit pterin-7-cacboxylic) chỉ bị metyl hoá ở vị trí 1 hoặc 3:

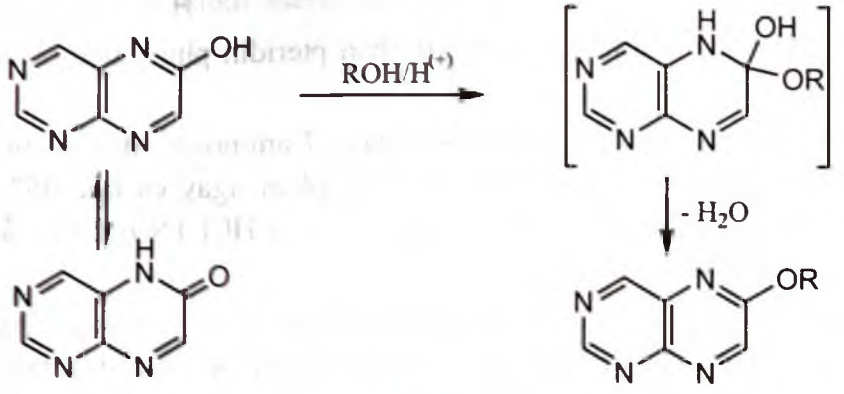




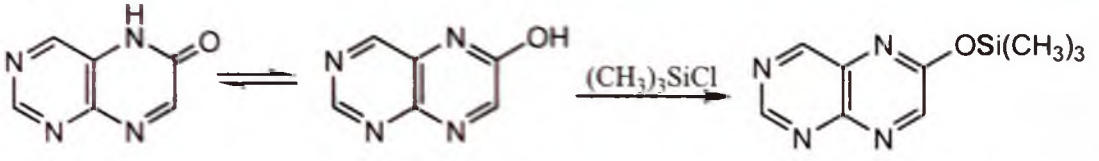
2-Amínopteriđin-4,6,7-trion (hay leucopterin) tác dụng với đimetyl sunfat cho sản phẩm trimetyl hoá ở ba vị trí N^3, N^5, N^8 và một lượng nhỏ hơn của sản phẩm trimetyl hoá ở N^3, N^8 và oxigen ở C^6:



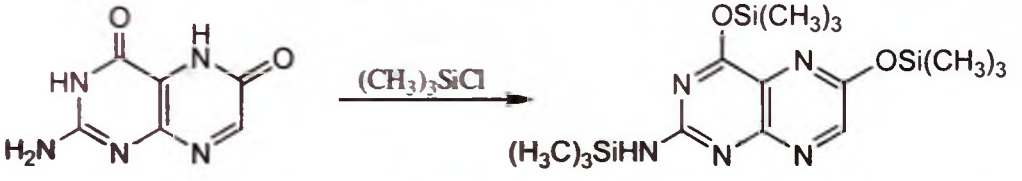
6-Hiđroxipteriđin hay pteriđin-6-on có thể bị *O*-ankyl hoá trong phản ứng với một ancol có mặt axit. Thực ra, đây là một phản ứng cộng hợp ancol được nối tiếp bằng phản ứng đehiđrat hoá:



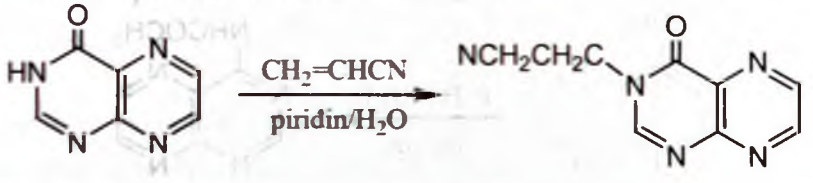
• Phản ứng silyl hoá nhóm hiđroxyl của các hiđroxipteriđin xảy ra rất dễ dàng nhờ tác dụng của trimetylsilylaxetamit, hexametyldisilazan, trimetylsilyl clorua,... Thí dụ:



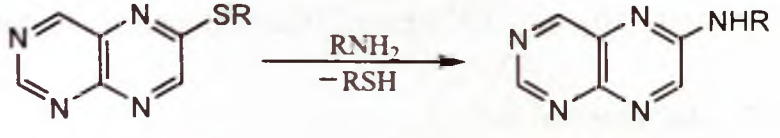
Nếu trong phân tử có cả nhóm amino nữa, nhóm đó cũng bị monosilyl hoá. Thí dụ:



• Nhóm NH trong vòng pteriđinon còn tham gia phản ứng xianoetyl hoá với acrilonitrin. Thí dụ :



• Đáng chú ý là, các ankoxipteriđin có thể bị thuỷ phân thành hiđroxipteriđin bởi NaOH hoặc KOH, song thường kèm theo các phản ứng mở vòng. Trong khi đó, các ankylsunfanylpteriđin phản ứng dễ dàng với amin ngay ở nhiệt độ phòng tạo thành ankylaminopteriđin tương ứng. Thí dụ:



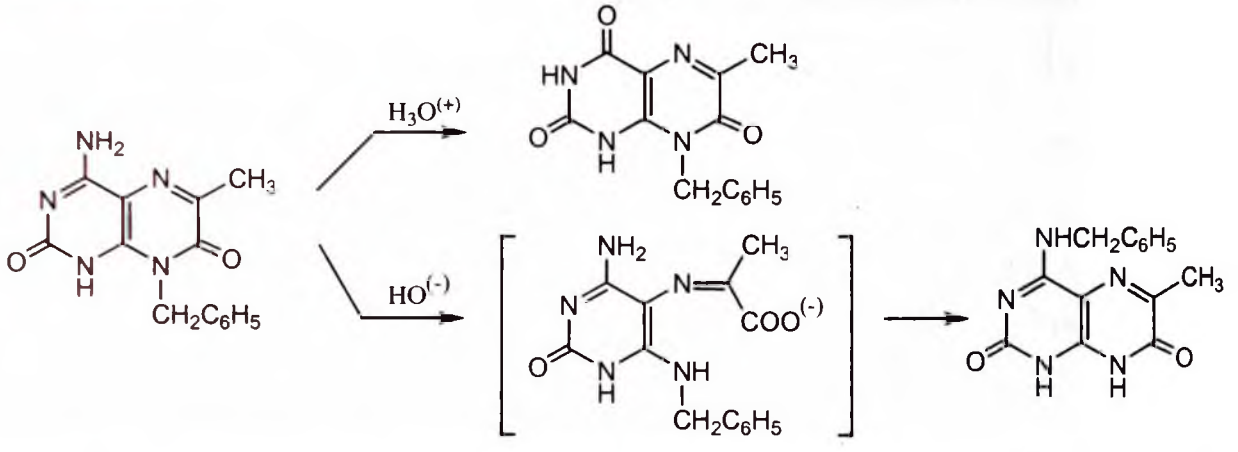
c) *Phản ứng của các aminopteriđin*

Các aminopteriđin cũng tồn tại dễ dàng ở dạng cân bằng tautome amino/imino song khác với các dẫn xuất hiđroxi và sunfanyl nêu ở trên, dạng amino là chủ yếu. Thí dụ:

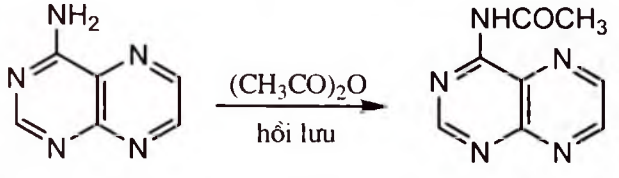
Khả năng phản ứng của nhóm amino ở nhân pteriđin phụ thuộc rất nhiều vào vị trí của nó.

4-Aminopteriđin và các đồng phân 6-amino-, 7-amino-,... đều dễ bị thuỷ phân bởi axit và kiềm. Chẳng hạn, 6-aminopteriđin bị thuỷ phân ngay cả bởi HCl 0,01N ở lạnh. 2-Amino- và 4-aminopteriđin thì bền hơn ngay cả trong HCl 1N ở 20°C vẫn chưa bị thuỷ phân, mà phản ứng chỉ xảy ra ở trên 100°C.

Điều kiện phản ứng đóng vai trò quan trọng trong sự tạo thành sản phẩm. Chẳng hạn, 4-amino-8-benzyl-6-metylpteriđin-2,7-đion bị thuỷ phân bởi axit tạo thành 8-benzyl-6-metylpteriđin-2,4,7-trion, song khi tác dụng với kiềm lại sinh ra 4-benzylamino-6-metylpteriđin-2,7-đion:



Các aminopteriđin là đối tượng để axyl hoá. Chẳng hạn, khi đun hồi lưu 4-aminopteriđin với anhiđrit axetic dễ dàng thu được 4-axetamiđopteriđin:



Các đồng phân 2-, 6-, và 7-aminopteriđin cũng dễ dàng phản ứng trong điều kiện tương tự. 2,4-Điaminopteriđin cho ta dẫn xuất 2,4-bis(axetamiđo), song 2,4-điamino-6,7-điphenylpteriđin chỉ cho dẫn xuất monoaxetamiđo.

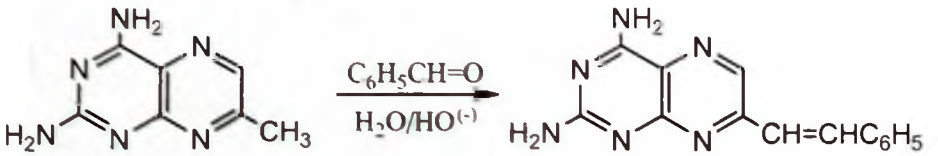
Pterin (hay 2-aminopterin-4-on) và xantopterin (hay 2-aminopterin-4,6-đion) dễ dàng bị axyl hoá ở nhóm amino, song muốn *N*-benzoyl hóa xantopterin cần thực hiện phản ứng ở 200°C.

d) *Phản ứng của các metylpteriđin*

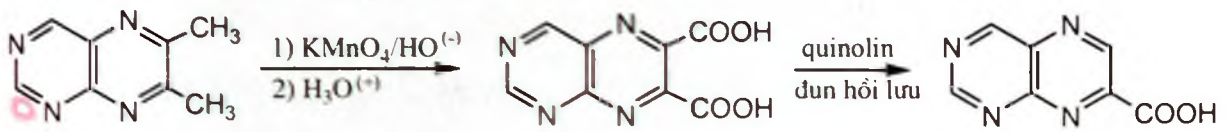
Các nhóm metyl liên kết với cacbon của vòng pteriđin được hoạt hoá bởi các nguyên tử nitrogen lai hoá sp^2. Chúng có các tính chất tương tự nhóm metyl ở vòng pirimiđin. Sự có mặt nhóm oxo ở vòng lại càng làm tăng khả năng phản ứng. Các phản ứng quan trọng là halogen hoá, ngưng tụ và oxi hoá.

Brom trong axit axetic hoặc $POBr_3$ có thể brom hoá nhóm metyl tạo thành dẫn xuất mono- hoặc đibromometyl.

Phản ứng ngưng tụ nhóm metyl với anđehit thơm xảy ra trong dung dịch bazơ. Thí dụ:



Nhóm metyl của 6- hoặc 7-metylpteriđin cũng như 6,7-đimetylpteriđin bị oxi hoá thành axit cacboxylic tương ứng nhờ tác dụng của $KMnO_4$. Khi đun nóng axit cacboxylic với quinolin sẽ xảy ra phản ứng đecacboxyl hoá, trừ axit pteriđin-7-cacboxylic. Thí dụ:

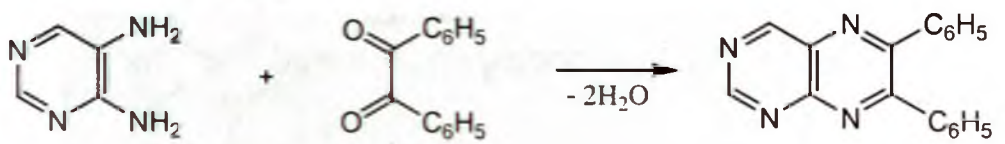


10.1.3.3 Tổng hợp vòng pteriđin

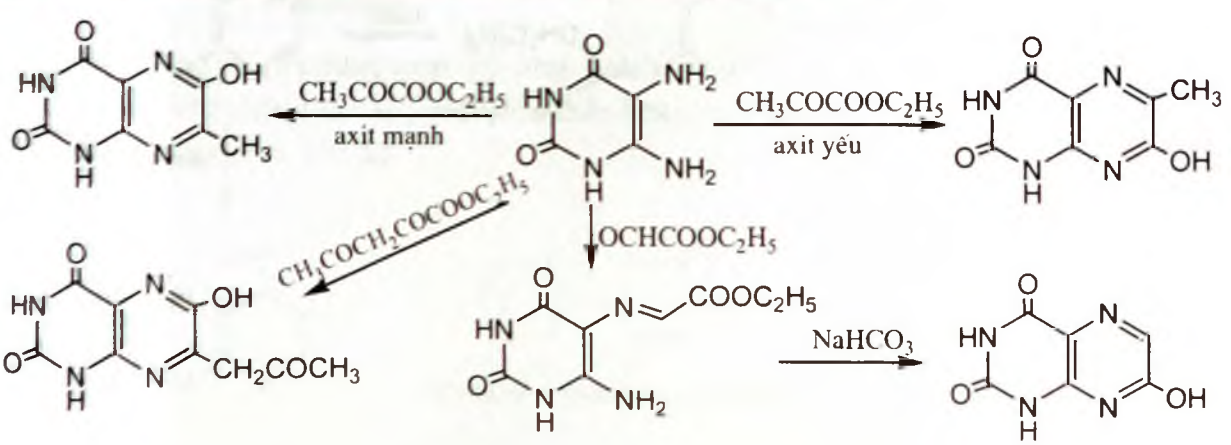
Phương pháp phổ biến là đi từ dẫn xuất của pirimiđin tổng hợp thêm vòng pirazin, ngoài ra cũng có thể xuất phát từ dẫn xuất của pirazin rồi tổng hợp thêm vòng pirimiđin.

a) *Đi từ dẫn xuất của pirimiđin*

Xuất phát từ dẫn xuất 5,6-điamino của pirimiđin và một hợp chất 1,2-đicacbonyl đối xứng (glioxal, benzil, axit oxalic và dẫn xuất,...) bằng phản ứng ngưng tụ ta có thể thu được dẫn xuất của pteriđin. Thí dụ:

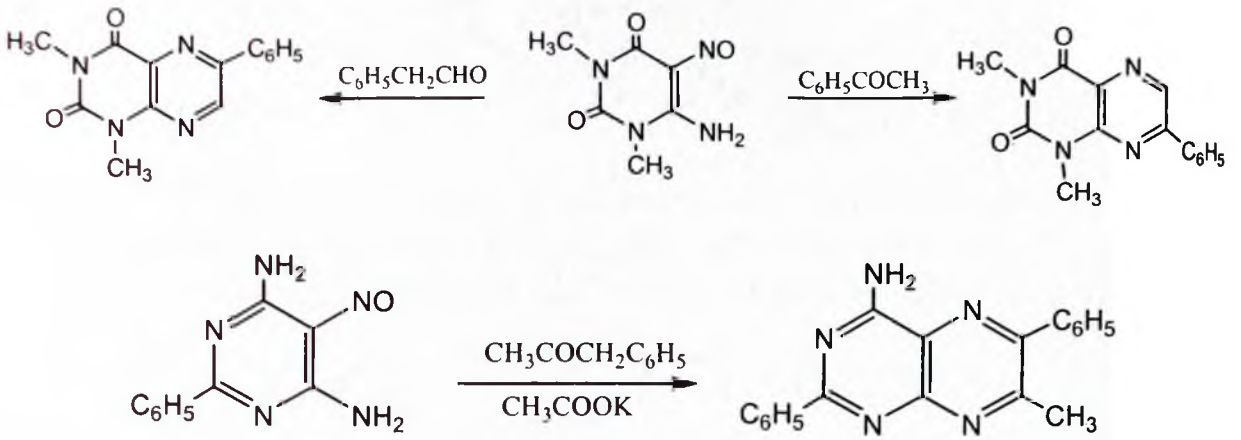


Mở rộng phương pháp này, đi từ 5,6-điaminouracil và các hợp chất 1,2-đicacbonyl khác nhau, có thể tổng hợp nhiều dẫn xuất khác nhau của pteriđin:

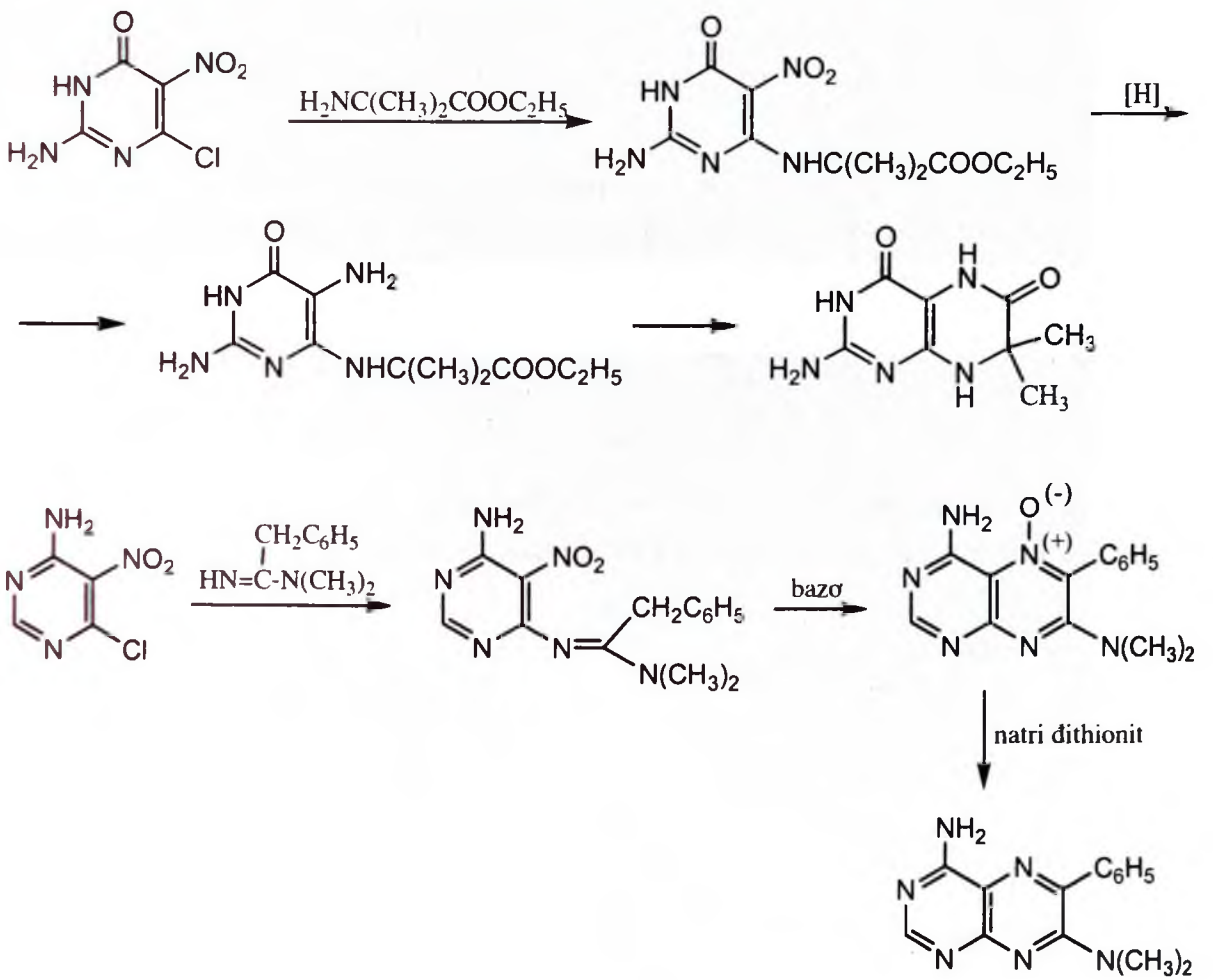


Các phản ứng trên đều cho sản phẩm phụ là đồng phân vị trí của sản phẩm chính. Người ta đã tìm ra những phương pháp tổng hợp khác nhau để tránh quá trình tạo ra chất đồng phân:

• Đi từ dẫn xuất 6-amino-5-nitrosopirimiđin (Tổng hợp *Timmis*). Thí dụ:

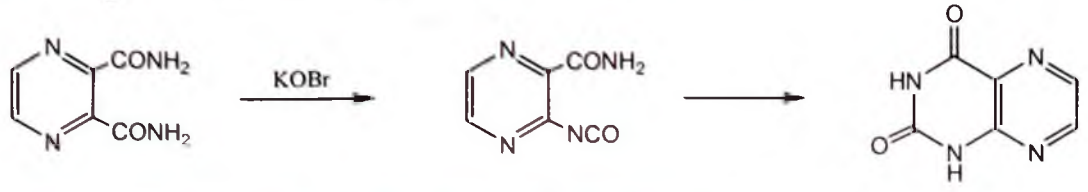


• Đi từ dẫn xuất 6-cloro-5-nitropirimiđin (Tổng hợp *Polonovski – Boon*). Thí dụ:



b) *Đi từ dẫn xuất của pirazin*

Phản ứng đầu tiên theo phương pháp này là tổng hợp lumazin từ pirazin-2,3-đicacboxamit:



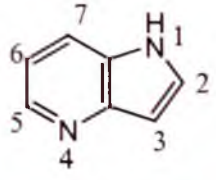
Phương pháp này ít được dùng vì khó kiếm chất đầu. Sau này người ta cải tiến bằng cách đi từ một hợp chất oximinocacbonyl RCOCH=NOH cho tác dụng với etyl α-amino xianoaxetat $H_2NCH(CN)COOC_2H_5$ qua chất trung gian là một dẫn xuất của pirazin 1-oxit và cuối cùng cũng tạo ra dẫn xuất của pteriđin.

10.2 HỆ DUNG HỢP GIỮA AZIN VÀ PIROLE HOẶC IMIĐAZOLE

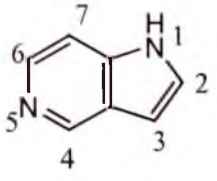
10.2.1 Pirolopiriđin, imiđazopiriđin và pirolođiazin

10.2.1.1 Pirolopiriđin

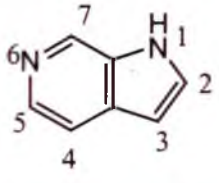
Các pirolopiriđin thuộc loại azaindole gồm bốn đồng phân với tên gọi đầy đủ và cách đánh số các nguyên tử như nhau:



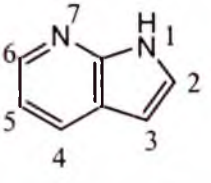
Pirolo[3,2-*b*]piriđin
4-Azaindole



Pirolo[3,2-*c*]piriđin
5-Azaindole



Pirolo[2,3-*c*]piriđin
6-Azaindole



Pirolo[2,3-*b*]piriđin
7-Azaindole

Nếu vòng piriđin dung hợp với vòng indole ở liên kết *b*, ta cũng có bốn đồng phân và có thể gọi tên hệ thống là các piriđo[*b*]indole hoặc theo tên thông thường (được IUPAC lưu dùng) là các cacbolin. Thí dụ:

Piriđo[3,4-*b*]indole hay β-Cacbolin

a) Các phản ứng của pirolopiriđin

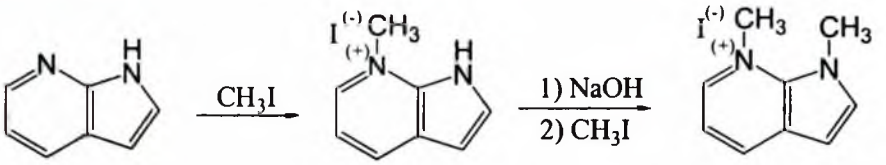
• *Phản ứng của nguyên tử nitrogen với tác nhân electrophin*

Với proton, cả bốn pirolopiriđin đều bị proton hoá ở nguyên tử nitrogen-piriđin. Trừ 7-azaindole, ba đồng phân còn lại đều có tính bazơ mạnh hơn bản thân piriđin (pK_a 5,2):

Hợp chất :	4-Azaindole	5-Azaindole	6-Azaindole	7-Azaindole
pK_a :	6,94	8,26	7,95	4,59

5-Azaindole có pK_a lớn nhất vì nguyên tử nitrogen-piriđin chịu ảnh hưởng mạnh nhất của -NH- ở vị trí γ. 7-Azaindole có pK_a nhỏ nhất có lẽ vì nhóm -NH- đã gây lực đẩy *Coulomb* đến proton ở N^7 và làm giảm khả năng sonvat hoá trong trường hợp này.

Pirolopiriđin bị metyl hoá ở nitrogen-piriđin nhờ tác dụng của metyl iođua ở nhiệt độ phòng. Muối bậc bốn sinh ra, sau khi được xử lí với dung dịch kiềm lại có thể tác dụng tiếp với metyl iođua tại nguyên tử nitrogen của vòng pirole. Thí dụ:

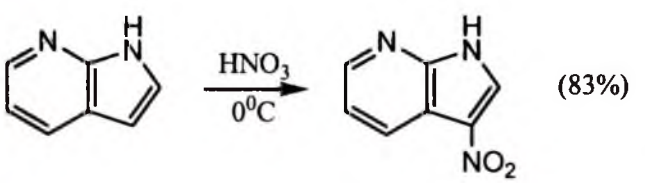


Phản ứng axyl hoá pirolopiriđin xảy ra dễ dàng ở nguyên tử nitrogen của vòng pirole.

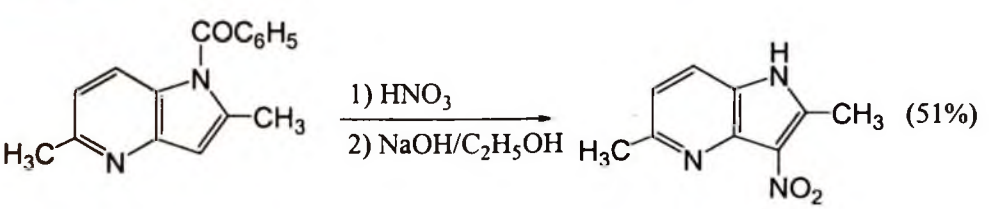
• *Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân electrophin*

Các phản ứng thế electrophin của pirolopiriđin (nitro hoá, brom hoá, axyl hoá, azo hoá,...) xảy ra ở vị trí 3.

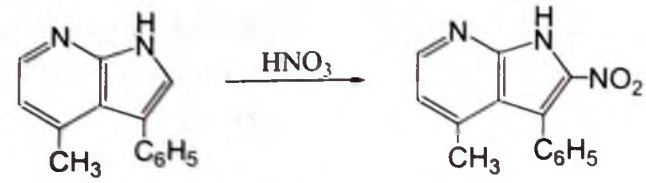
Nitro hoá pirolo[2,3-*b*]piriđin (hay 7-azaindole) bằng axit nitric ở 0^0C thu được dẫn xuất 3-nitro với hiệu suất cao:



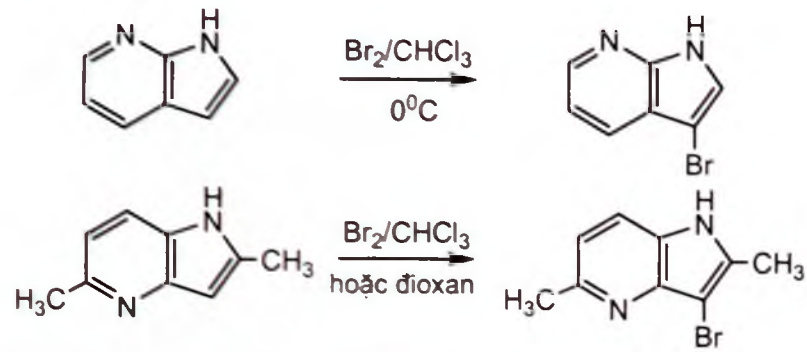
2,5-Đimetylpirolo[3,2-*b*]piriđin (hay 2,5-đimetyl-4-azaindole) tác dụng với axit nitric cho dẫn xuất 3-nitro- với hiệu suất thấp. Tuy vậy, dẫn xuất *N*-benzoyl của pirolopiriđin này lại cho sản phẩm 3-nitro- với hiệu suất hơn 50%, sau khi đã giải phóng nhóm C_6H_5CO bảo vệ bằng kiềm trong etanol:



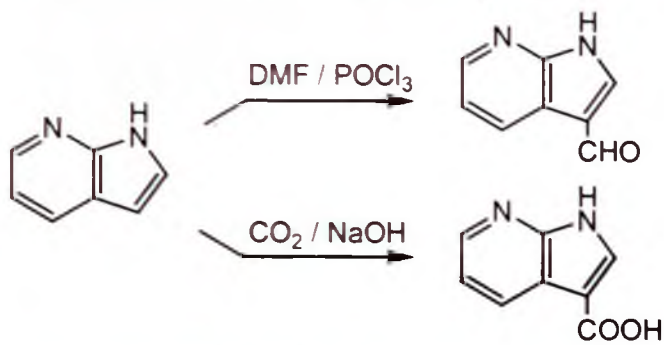
Nếu như vị trí 3 đã có sẵn nhóm thế (ankyl, aryl,..) phản ứng nitro hoá sẽ xảy ra ở vị trí 2. Thí dụ:



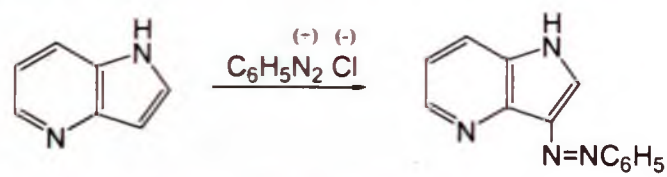
Khác với pirole và inđole, các pirolopiriđin phản ứng êm dịu với brom sinh ra dẫn xuất 3-bromo-. Thí dụ:



Pirolo[2,3-*b*]piriđin (7-azaindole) tham gia các phản ứng *Vilsmeier* và *Kolbe-Schmidt* bình thường, tạo thành anđehit và axit cacboxylic tương ứng :

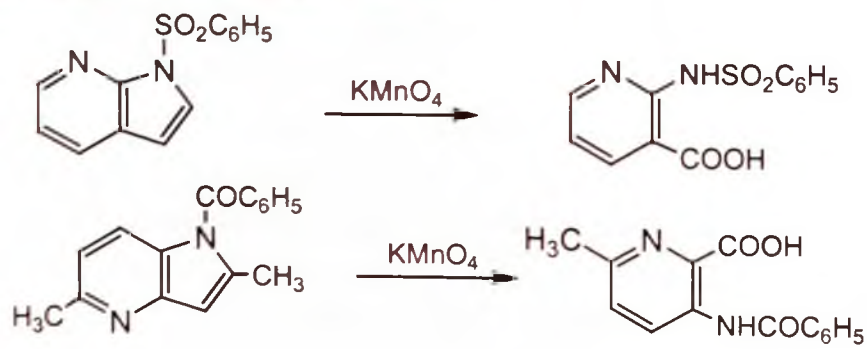


Vị trí 3 của các pirolopiriđin hoạt động hoá học đủ mạnh để tham gia phản ứng ghép với benzendiazoni clorua. Thí dụ:

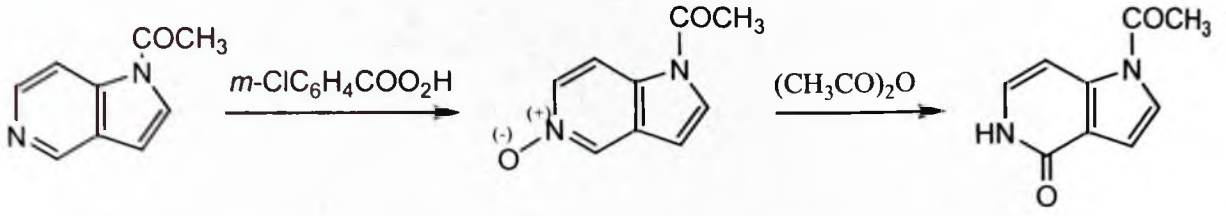


• *Phản ứng với tác nhân oxi hoá và tác nhân khử*

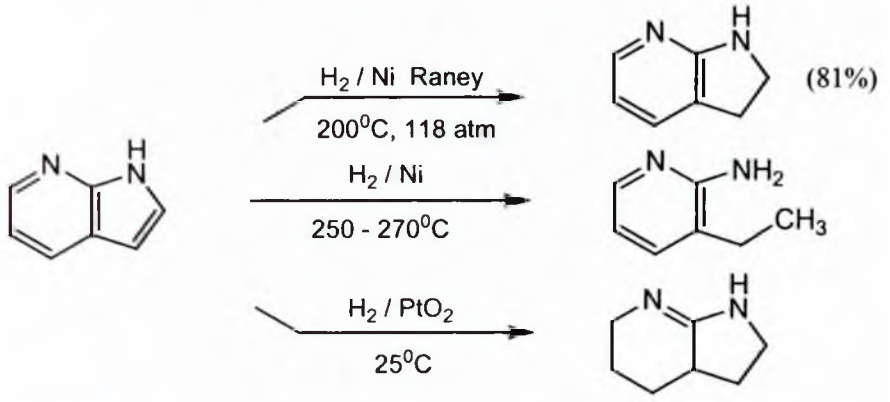
Nói chung các pirolopiriđin đều bền đối với không khí, bạc oxit và selen đioxit, nhưng lại dễ tác dụng với permanganat. Thí dụ:



1-Axetylpirolo[3,2-*c*]piriđin (1-axetyl-5-azaindole) tác dụng với axit *m*-cloroperbenzoic sinh ra *N*-oxit, chất này sẽ chuyển vị khi đun hồi lưu với anhiđrit axetic:



Phản ứng hiđrogen hoá pirolo[2,3-*b*]piriđin phụ thuộc nhiều vào điều kiện thực nghiệm, song luôn luôn tác động ưu tiên vào vòng pirole:

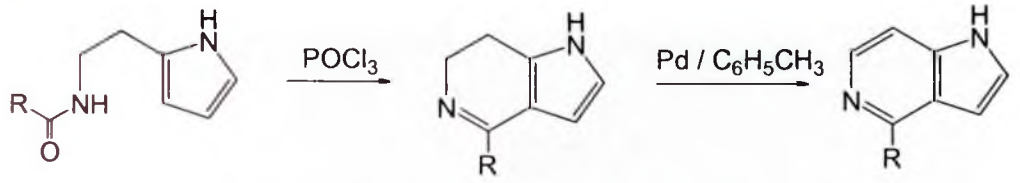


***b)** Tổng hợp pirolopiriđin*

Các phương pháp tổng hợp pirolopiriđin rất phong phú và đa dạng, song có thể quy về hai loại chính: tổng hợp tạo vòng sáu cạnh và tổng hợp tạo vòng năm cạnh.

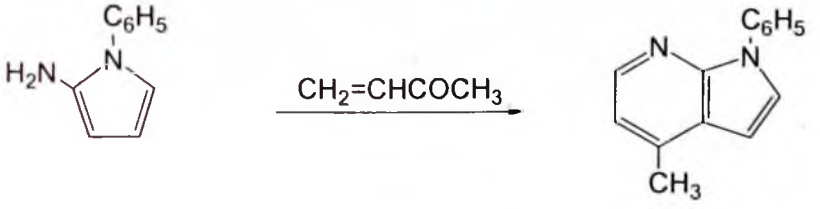
• *Đi từ dẫn xuất của pirole tạo thêm vòng piriđin*

Từ amit đóng vòng bằng $POCl_3$:



R=CH_3, C_6H_5. Hiệu suất giai đoạn đầu chỉ khoảng 20%, song giai đoạn sau đạt hiệu suất cao.

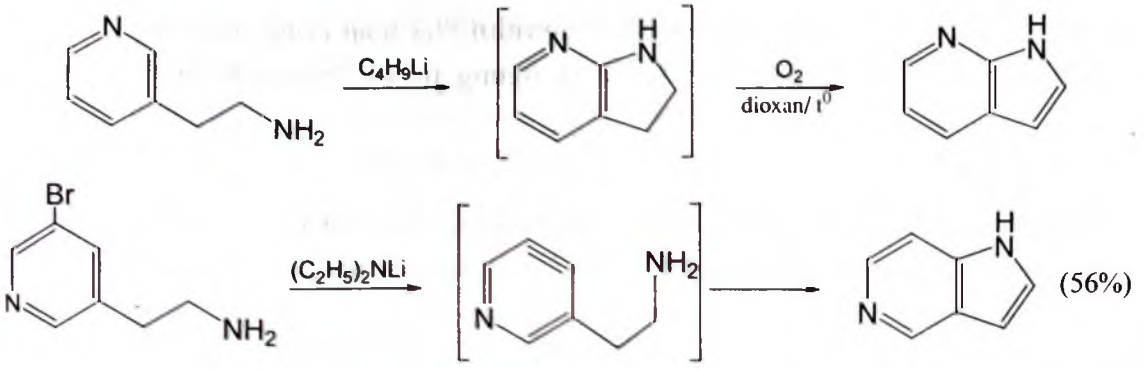
Từ 2-amino-1-phenylpirole và metyl vinyl xeton:



Nếu thay metyl vinyl xeton bằng 3-oxobutanal axetal $CH_3COCH_2CH(OC_2H_5)_2$ thì sẽ thu được sản phẩm đồng phân là 6-metyl-1-phenylpirolo[2,3-*b*]piriđin.

• *Đi từ dẫn xuất của piriđin tạo thêm vòng pirole*

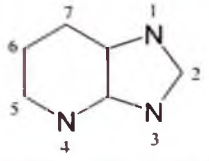
Từ 2-(3-piridyl)etanamin đóng vòng theo hai hướng:



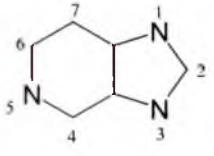
Từ 3-formamiđo-4-metylpiriđin đóng vòng nhờ natri anilit:

10.2.1.2 Imiđazopiriđin

Các imiđazopiriđin đung hợp ở liên kết *b* hoặc *c* của vòng piriđin gồm hai đồng phân chứa các bộ khung dị vòng như sau:



Imiđazo[4,5-*b*]piriđin
(1-Đeazapurin)



Imiđazo[4,5-*c*]piriđin
(3-Đeazapurin)

a) Imiđazo[4,5-b]piriđin

• *Phản ứng*

Tương tự benzimiđazole, imiđazo[4,5-*b*]piriđin vừa biểu hiện tính bazơ, vừa biểu hiện tính axit. Các giá trị pK_a là 3,95 và 11,08 (so với pK_a của benzimiđazole là 5,53 và 13,2).

Phản ứng monoankyl hoá bằng metyl iođua ở 150°C xảy ra chủ yếu ở vị trí 3, song khi benzyl hoá có tạo thành một lượng dẫn xuất 1-benzyl do hiệu ứng không gian. Hiệu ứng này sẽ tăng lên nếu có nhóm thế ở vị trí 2; vì vậy ankyl hoá dẫn xuất 2-metyl xảy ra chủ yếu ở vị trí 1. Đáng chú ý là ankyl hoá bằng một lượng dư đimetyl sunfat trong axit axetic/nitrometan ở 90°C tạo thành sản phẩm chính là dẫn xuất N^4-metyl và một lượng nhỏ dẫn xuất N^3-metyl.

Axyl hoá imiđazo[4,5-*b*]piriđin bằng anhiđrit axit hoặc cloroformat cho hỗn hợp đồng phân 1-axyl- và 3-axyl-, trong đó 3-axyl- chiếm ưu thế, trừ khi có nhóm thế ở vị trí 2. Phản ứng *Mannich* cũng xảy ra ở vị trí 3.

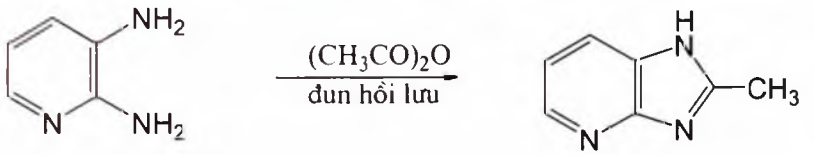
Nitro hoá và halogen hoá imiđazo[4,5-*b*]piriđin xảy ra bình thường ở vị trí 6, song với dẫn xuất 2-oxo- lại xảy ra ở vị trí 5.

Nguyên tử clo ở vị trí 5 hoặc 7 của imiđazo[4,5-*b*]piriđin tham gia các phản ứng thế nucleophin hoặc khử bằng hiđrogen.

Nhóm 2-metyl của vòng imiđazo[4,5-*b*]piriđin khá hoạt động, biểu hiện ở phản ứng oxi hoá bằng SeO_2 thành nhóm 2-CH=O và ngưng tụ với benzanđehit thành dẫn xuất 2-stiryl.

• *Tổng hợp*

Phương pháp tổng hợp imiđazo[4,5-*b*]piriđin lâu đời nhất là đi từ 2,3-điaminopiriđin (hoặc dẫn xuất 5-cloro) và anhiđrit axetic, khi ấy thu được 2-metylimiđazo[4,5-*b*]piriđin:



Về sau này, người ta có thể dùng 2,3-điaminopiriđin mang các nhóm thế khác nhau như halogen, amino, axetamiđo, aryl, nitro, hiđroxiankyl, ankoxi, ankylsunfanyl,... Để tổng hợp imiđazo[4,5-*b*]piriđin không chứa nhóm thế ở vị trí 2, có thể dùng formanđehit/đồng axetat, etyl orthoformat, đietoximetyl axetat, DMF/$POCl_3$, vv... Khi đun nóng 5-nitrofurfural với 2,3-điaminopiriđin sẽ thu được 2-(5-nitro-2-furyl)imiđazo[4,5-*b*]piriđin.

Nếu xuất phát từ 2-ankylamino-3-aminopiriđin sẽ thu được imiđazopiriđin có nhóm thế ở vị trí 3, còn từ 3-ankylamino-2-aminopiriđin sẽ được sản phẩm chứa nhóm thế ở vị trí 1.

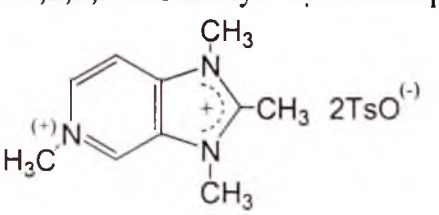
b) *Imiđazo[4,5-c]piriđin*

• *Phản ứng*

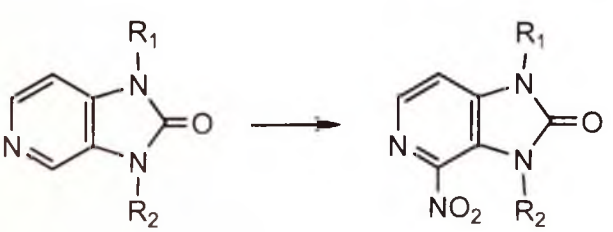
Imiđazo[4,5-*c*]piriđin cũng vừa là bazơ vừa là axit yếu với các giá trị pK_a là 6,10 và 10,88.

Phản ứng ankyl hoá 2-metylsunfanyl- và 6-cloro-2-metylsunfanylimiđazo[4,5-*c*]piriđin bằng điazometan hoặc metyl iođua/kiềm đều cho hỗn hợp ba dẫn xuất N^1-, N^3-, và N^5-metyl.

2-Metylimiđazo[4,5-*c*]piriđin tác dụng êm dịu với metyl iođua hoặc đimetyl sunfat/kiềm cho dẫn xuất 1,2-đimetyl; nếu đun sản phẩm này với một lượng dư metyl tosylat ở 140°C sẽ cho hợp chất 1,2,3,5-tetrametyl bậc bốn kép sau đây:



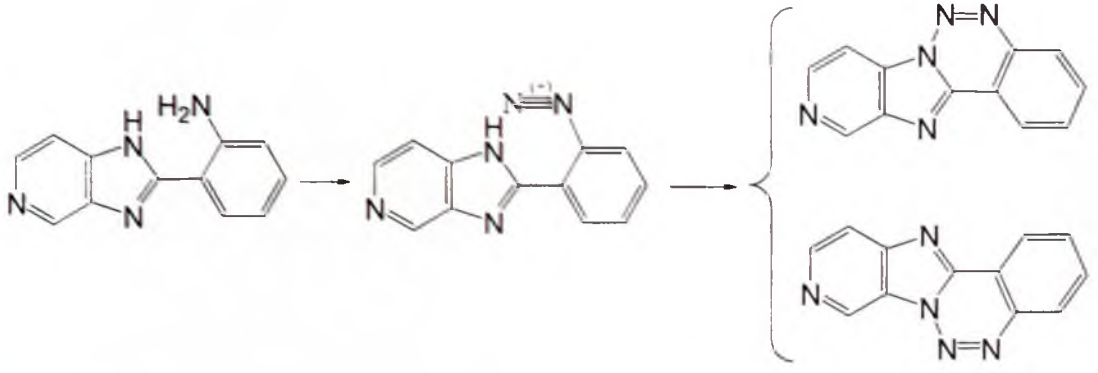
Nitro hoá imiđazo[4,5-*c*]piriđin-2(3*H*)-on và các đẫn xuất metyl của nó tạo thành hợp chất 4-nitro:



Các hợp chất 2-metyl, nhất là khi có nhóm thế 1-ankyl hoặc 1-benzyl hoặc 1-aryl, dễ bị oxi hoá bởi SeO_2 cho anđehit.

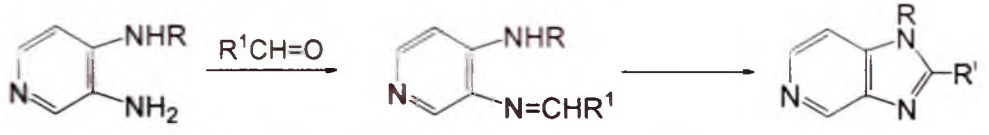
Các dẫn xuất 4-amino bị axetyl hoá ở chính nhóm amino.

Khi điazo hoá 2-(2-aminophenyl)imiđazo[4,5-*c*]piriđin, muối điazoni sinh ra sẽ đóng vòng vào N^1 và N^3 sinh ra hỗn hợp hai sản phẩm tetraxiclic đồng phân theo phản ứng sau đây:

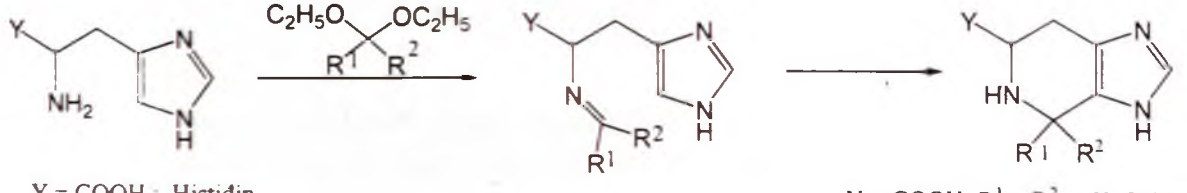


• *Tổng hợp*

Imiđazo[4,5-*c*]piriđin và một số dẫn xuất thế ở vị trí 2 hoặc các vị trí 1,2 đã được tổng hợp với hiệu suất khá, nhờ phản ứng của 3,4-điaminopiriđin với các anđehit béo, thơm và dị vòng thơm. Phản ứng được thực hiện trong dung dịch rượu - nước có mặt một lượng dư đồng(II) axetat ở 130 - 150°C trong ống hàn kín. Sản phẩm trung gian của phản ứng là một azometin, trong nhiều trường hợp có thể phân lập được:



Phương pháp tổng hợp khác là đi từ dẫn xuất của imidazole. Cụ thể là, xử lí histiđin và histamin với đietoximetan trong axit clohiđric sẽ thu được axit 4,5,6,7-tetrahiđroimiđazo[4,5-*c*]piriđin-6-cacboxylic (hay còn gọi là spinacin) và 4,5,6,7-tetrahiđroimiđazo[4,5-*c*]piriđin (hay spinaceamin).

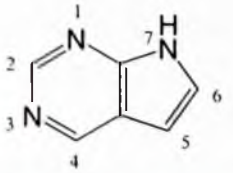


Y = COOH : Histiđin
Y = H : Histamin

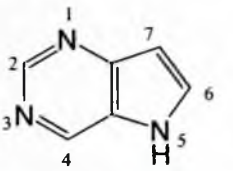
Y = COOH; $R^1 = R^2$ = H: Spinacin
Y = H; $R^1 = R^2$ = H: Spinaceamin

10.2.1.3 Pirolođiazin

Các pirolođiazin gồm ba nhóm là pirolopiriđazin, pirolopirimiđin và pirolopirazin; mỗi nhóm đó lại gồm có các hệ dung hợp nhất định. Đáng quan tâm hơn cả và được giới thiệu ở đây là pirolo[2,3-*d*]pirimiđin và pirolo[3,2-*d*]pirimiđin, vì chúng là những hệ vòng tương tự purin mà người ta gọi lần lượt là 7-đeazapurin và 9-đeazapurin.



Pirolo[2,3-*d*]pirimiđin
(7-Đeazapurin)

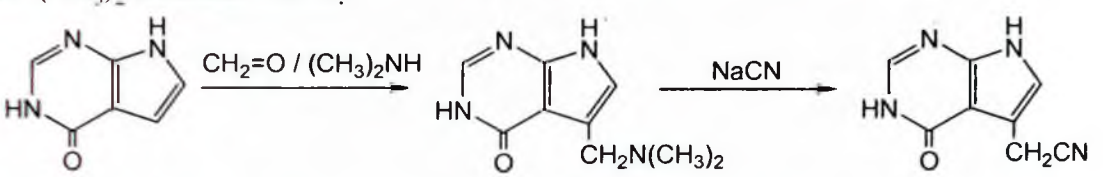


Pirolo[3,2-*d*]pirimiđin
(9-Đeazapurin)

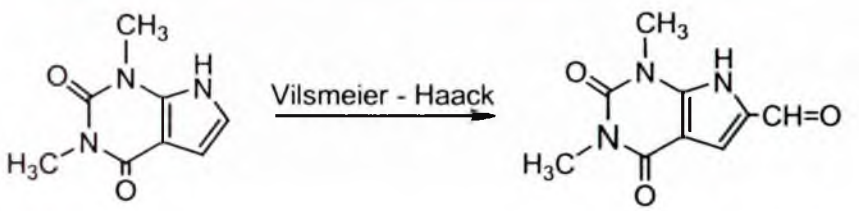
a) *Pirolo[2,3-d]pirimiđin*

• *Phản ứng*

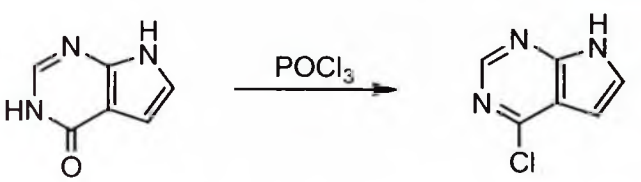
Pirolo[2,3-*d*]pirimiđin tham gia nhiều phản ứng thế electrophin. Hầu hết các dẫn xuất thế ở vị trí 4 của pirolo[2,3-*d*]pirimiđin tham gia thế electrophin ở vị trí 4. Đó là các phản ứng clo hoá, brom hoá, nitro hoá, sunfo hoá, azo hoá, phản ứng *Mannich*, v.v... Sản phẩm của phản ứng *Mannich* có thể tác dụng với các tác nhân nucleophin khác nhau để thay thế nhóm $N(CH_3)_2$ ở nhánh. Thí dụ:



Với chất tương tự theophilin (tức là dẫn xuất 2,4-đioxo-1,3-đimetyl-) phản ứng *Mannich* và phản ứng *Vilsmeier-Haack* (formyl hoá) lại xảy ra ở vị trí 6:



Trong phản ứng thế nucleophin nhóm 4-oxo dễ dàng tác dụng với $POCl_3$ sinh ra dẫn xuất 4-cloro:



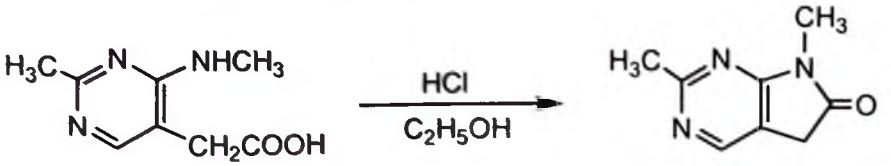
Dẫn xuất 4-cloro có thể tác dụng với amoniac trong điều kiện áp suất cao và ở nhiệt độ 145 - 160°C sinh ra dẫn xuất 4-amino. Tuy vậy, phản ứng với amin chỉ cần điều kiện êm dịu hơn (ở 125°C có vết HCl xúc tác).

Một số pirolo[2,3-*d*]pirimiđin là những chất tương tự theophilin, dễ bị hiđrogen hoá trên Pd/C cho dẫn xuất 5,6-đihiđro.

• *Tổng hợp*

Có nhiều phương pháp tổng hợp pirolo[2,3-*d*]pirimiđin và các dẫn xuất, song có thể quy về hai hướng chính:

Một là, đi từ dẫn xuất của pirimiđin rồi đóng vòng pirole. Thí dụ:



Hai là, đi từ dẫn xuất của pirole tạo thêm vòng pirimiđin. Chẳng hạn, đi từ 2-amino-3-xianopirole có nhóm thế ở vị trí 1, cho tác dụng với hỗn hợp gồm axit formic, formamit và DMF sẽ thu được pirolopirimiđin có nhóm thế ở vị trí 7.

b) *Pirolo[3,2-d]pirimiđin*

• *Phản ứng*

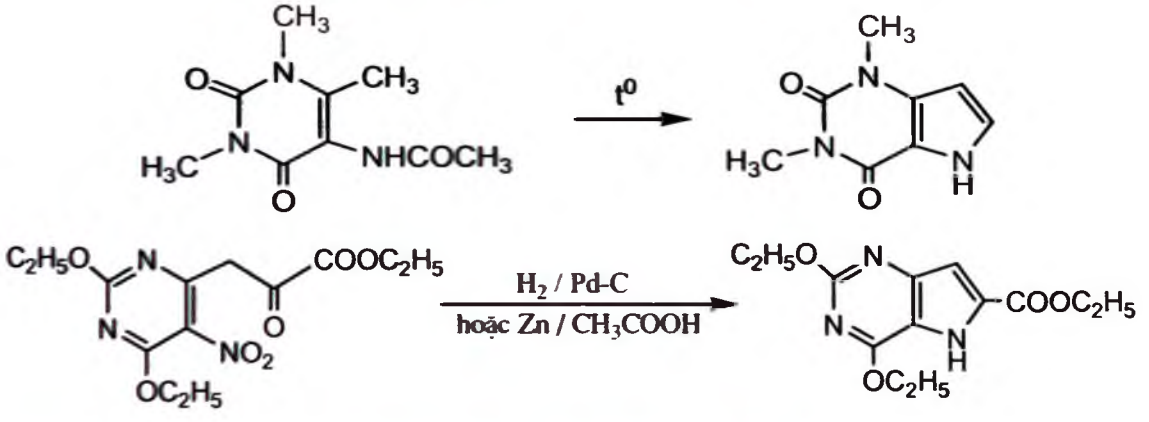
Dẫn xuất 2,4-đioxo của pirolo[3,2-*d*]pirimiđin tác dụng với $POCl_3$ sinh ra dẫn xuất 2,4-đicloro. Các nhóm 2-cloro, 4-cloro và 6-cloro có thể bị loại đi trong phản ứng hiđrogen hoá trên chất xúc tác.

Phản ứng brom hoá axit pirolo[3,2-*d*]pirimiđin-6-cacboxylic cho 6,7-đibromopirolo[3,2-*d*]pirimiđin và phải đi qua phản ứng *Hunsdiecker*. Tuy nhiên brom hoá este của axit trên lại xảy ra êm dịu ở vị trí 7.

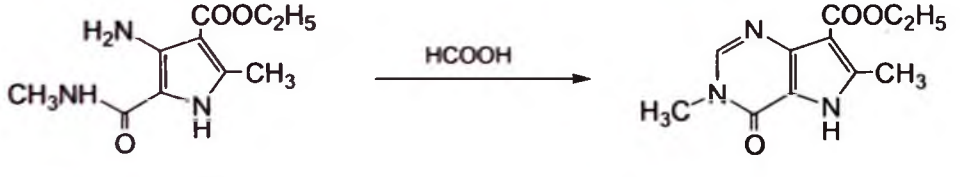
• *Tổng hợp*

Tương tự pirolo[2,3-*d*]pirimiđin, có hai nhóm phương pháp tổng hợp pirolo[3,2-*d*]pirimiđin :

Một là, đi từ dẫn xuất của pirimiđin, tạo thêm vòng pirole. Thí dụ:

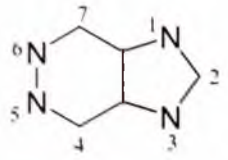


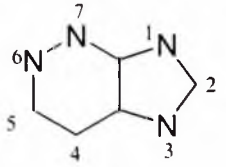
Hai là, đi từ dẫn xuất của pirole, tạo thêm vòng pirimiđin. Thí dụ:

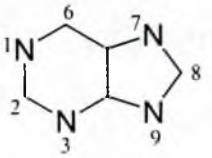


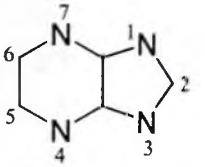
10.2.2 Imiđazođiazin. Purin

Các imiđazođiazin không chứa nguyên tử nitrogen ở vị trí dung hợp gồm 4 đồng phân, với bộ khung dị vòng và tên gọi hệ thống như sau:


Imiđazo[4,5-*d*]piriđazin


Imiđazo[4,5-*c*]piriđazin


Imiđazo[4,5-*d*]pirimiđin


Imiđazo[4,5-*b*]pirazin

Trong số 4 đồng phân trên, imiđazo[4,5-*d*]pirimiđin có tầm quan trọng đặc biệt về mặt lí thuyết và nhất là về mặt thực tiễn. Chất này được gọi theo tên thông thường là ***purin***.

Mục này chỉ khảo sát purin và các dẫn xuất của nó.

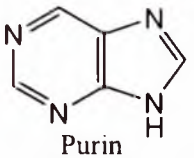
Cấu trúc phân tử purin đã được xét ở 2-4-4.

10.2.2.1 Danh pháp bazơ purin, nucleozit và nucleotit purin

a) *Bazơ purin*

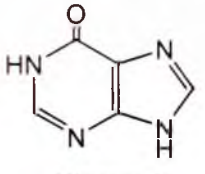
Các purin trong thiên nhiên thường được quy về bốn nhóm chính:

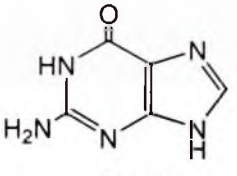
• Nhóm các dẫn xuất thế đơn giản, như ađenin và các dẫn xuất của nó:

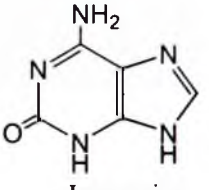

Purin

Ađenin

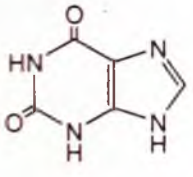
• Nhóm các monoxođihiđropurin, như hipoxantin, guanin và isoguanin:

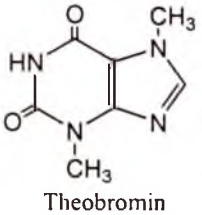

Hipoxantin


Guanin

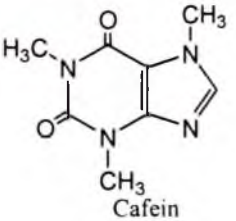

Isoguanin

• Nhóm các đioxotetrahiđropurin, như xantin, theobromin, theophilin và cafein:

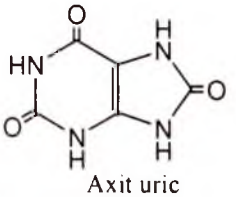

Xantin


Theobromin

Theophilin

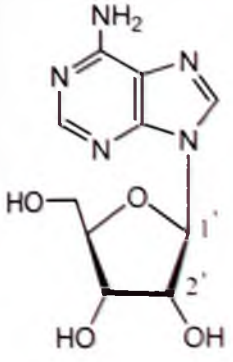

Cafein

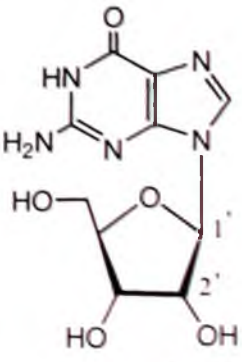
• Trioxohexahiđropurin, như axit uric:

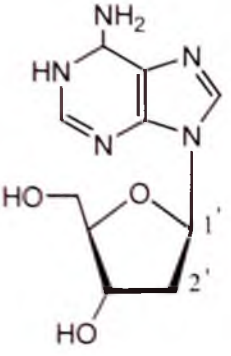

Axit uric

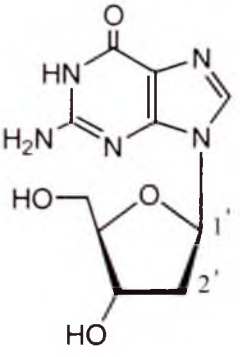
b) *Nucleozit purin và nucleotit purin*

• Nhiều purin tồn tại ở dạng *N*-glicozit hay là nucleozit. Đặc biệt quan trọng là các dẫn xuất 9-β-D-ribofuranozyl- và 2'-đeoxi-9-β-D-rifofuranozyl- của ađenin và guanin. Tên của các nucleozit này đều có hậu tố *ozin*:

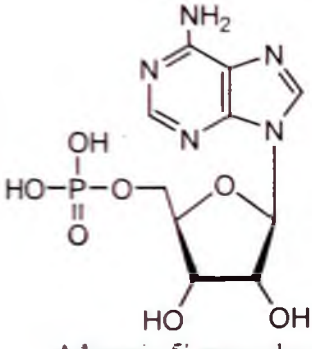

Ađenozin

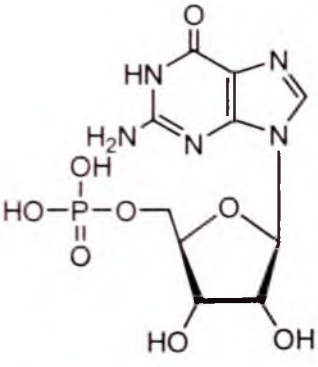

Guanozin

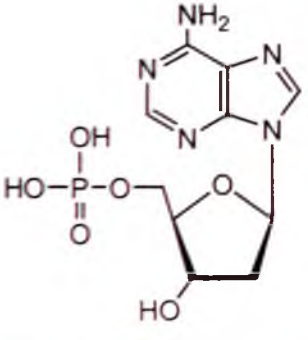

2'-Đeoxiađenozin

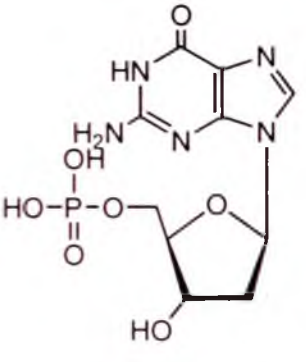

2'-Đeoxiguanozin

• Các nucleozit ở dạng 5'-phosphat được gọi là 5'-nucleotit. Tên đầy đủ và tên viết tắt của một số nucleotit purin như sau:

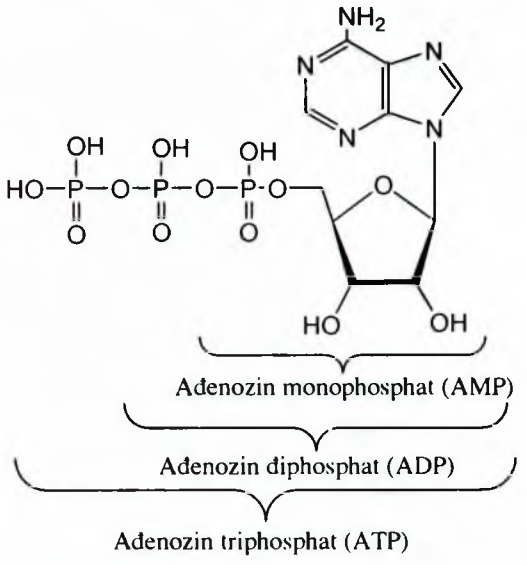

Ađenozin 5'-monophosphat (AMP)
hay Ađenilat


Guanozin 5'-monophosphat (GMP)
hay Guanilat


2'-Đeoxiađenozin 5'-monophosphat (dAMP)
hay Đeoxiađenilat


2'-Đeoxiguanozin 5'-monophosphat (dGMP)
hay Đeoxiguanilat

Phần gốc axit phosphoric trong phân tử nucleozit monophosphat có thể gắn thêm một hoặc hai gốc axit phosphoric nữa tạo thành nucleozit điphosphat và nucleozit triphosphat tương ứng. Thí dụ:

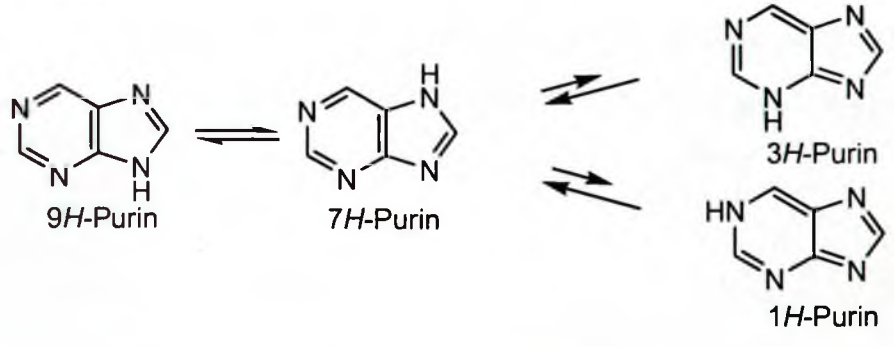


Guanozin cũng tạo thành các nucleozit monophosphat (GMP), diphosphat (GDP) triphosphat (GTP).

10.2.2.2 Phản ứng của vòng purin

Purin là một hợp chất thơm, tổ hợp của một dị vòng thiếu hụt electron π (vòng pirimiđin) và một dị vòng dư thừa electron π (vòng imidazole), chung quy lại: purin là một hệ dị vòng thiếu hụt electron π. Mặc dù mật độ electron π chuyển dịch từ vòng imiđazole sang vòng pirimiđin, nguyên tử C^8 vẫn có khả năng tham gia phản ứng với các tác nhân electrophin, nhất là khi trong vòng có nhóm thế đẩy electron. Trong khi đó nguyên tử C^6 (và sau đó là C^2) có khả năng phản ứng với các tác nhân nucleophin.

Purin tồn tại ở 4 dạng tautome (9*H*-, 7*H*-, 3*H*- và 1*H*-purin), song chỉ có hai dạng 9*H*- và 7*H*- là có ý nghĩa thực tế.



Độ bền của các dạng tautome trong dung dịch giảm theo trình tự $9H > 7H >> 3H > 1H$.

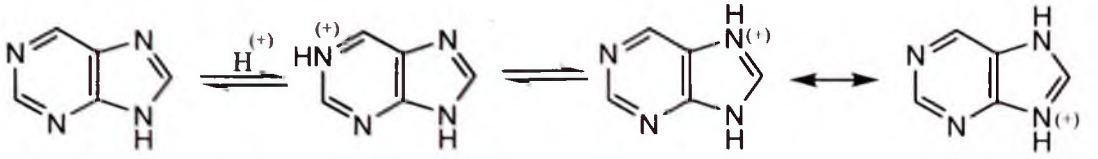
Người ta thường viết công thức cấu tạo của purin ở dạng 9*H*.

a) *Tính bazơ và tính axit*

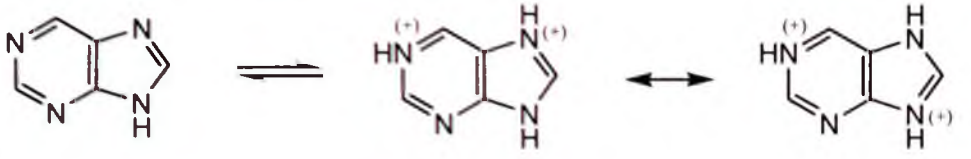
Pirimiđin (pK_a bazơ 1,31) là bazơ yếu hơn nhiều so với imiđazole (pK_a bazơ 7,0). Tổ hợp hai dị vòng đó dẫn tới purin có pK_a bazơ 2,39.

Purin có bốn trung tâm bazơ (N^1, N^3, N^7 và N^9), trong đó trung tâm bazơ mạnh nhất là N^1, vì thực nghiệm cho thấy các nhóm thế hút electron như CF_3 làm giảm mạnh tính bazơ rõ rệt hơn cả khi chúng ở vị trí 6. Điều này được xác nhận thêm bởi các dữ liệu phổ NMR.

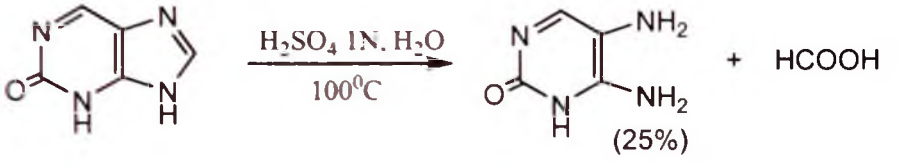
Sự proton hoá ưu tiên xảy ra ở vị trí 1, song cũng có thể ở vị trí 7 hoặc 9 với mức độ thấp:



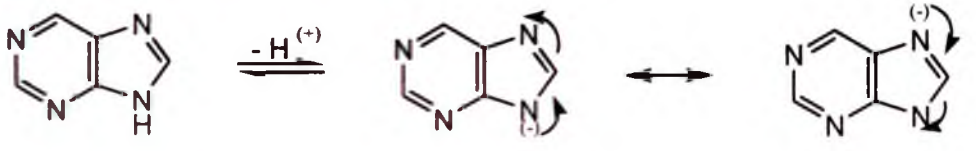
Trong môi trường axit mạnh, sẽ tạo ra đication, mà điện tích đương nằm ở N^1 và ở một nitrogen của vòng năm cạnh:



Ở 100°C, trong dung dịch H_2SO_4 1N, purin bị phân huỷ. Trong điều kiện đó, xantin vẫn bền, song 2-oxopurin lại dễ dàng bị thuỷ phân-mở vòng imiđazole sinh ra 4,5-điaminopirimiđin-2-on:



Bên cạnh tính bazơ của nguyên tử =N–, purin còn biểu hiện tính axit của nhóm –NH– với pK_a axit 8,90. Như vậy, purin có tính axit mạnh hơn imiđazole (pK_a axit 14,20) và mạnh hơn đôi chút so với cả phenol (pK_a 9,98).



Về ảnh hưởng của các nhóm thế trong vòng purin đến tính bazơ và tính axit, các nhóm đẩy electron như amino, metylamino và đimetylamino làm tăng lực bazơ nhất là khi nhóm thế ở vị trí 8. Ngược lại các nhóm thế đó làm giảm lực axit (xem Bảng 10-1).

Bảng 10-1: pK_a(bazơ) và pK_a(axit) của một số purin chứa nhóm thế đẩy electron

Nhóm thế	pK_a(bazơ)	pK_a(axit)	Nhóm thế	pK_a(bazơ)	pK_a(axit)
2-NH_2	3,80	9,93	6-$NHCH_3$	4,18	9,99
6-NH_2	4,25	9,83	8-$NHCH_3$	4,78	9,56
8-NH_2	4,68	9,36	2-$N(CH_3)_2$	4,02	10,22
2,6-$(NH_2)_2$	5,09	10,77	6-$N(CH_3)_2$	3,87	10,50
2-$NHCH_3$	4,01	10,32	8-$N(CH_3)_2$	4,80	9,73

Các nhóm thế hút electron như clo, trifluorometyl, oxo, thioxo... làm giảm tính bazơ và làm tăng tính axit (xem Bảng 10-2).

Bảng 10-2: pK_a(bazơ) và pK_a(axit) của một số purin chứa nhóm thế hút electron

Nhóm thế	pK_a(bazơ)	pK_a(axit)	Nhóm thế	pK_a(bazơ)	pK_a(axit)
2-Cl	0,69	8,21	6-CF_3	< 0	7,35
6-Cl	0,45	7,88	8-CF_3	~1,0	5,12
8-Cl	1,77	6,02	6-CN	~0,3	6,88
2,6-Cl_2	-1,16	7,06	2-OH (2-oxo)	1,69	8,43 11,90
2,6,8-Cl_3	-3,1	3,96	2-SH (2-thioxo)	~0,5	7,15 10,40

Người ta đã xác định được lực bazơ của một số nucleozit và nucleotit (xem Bảng 10-3).

Bảng 10-3: pK_a của một số nucleozit và nucleotit (trong nước, ở nhiệt độ phòng)

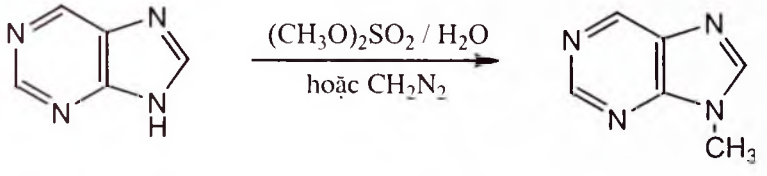
Hợp chất	pK_a(bazơ) =N–	pK_a(axit) –NH–	pK_a OH pentozơ	pK_a OH phosphat
Adenozin	3,63	-	12,35	-
AMP	3,74	-	13,06	6,05
ADP	4,2	-	-	7,0
ATP	4,0	-	-	6,48
Guanozin	~1,6	9,33	~12,3	-
GMP	~2,4	~9,4	-	~6,1
GDP	~2,9	~9,6	-	~6,5

b) *Phản ứng của nguyên tử nitrogen với tác nhân electrophin*

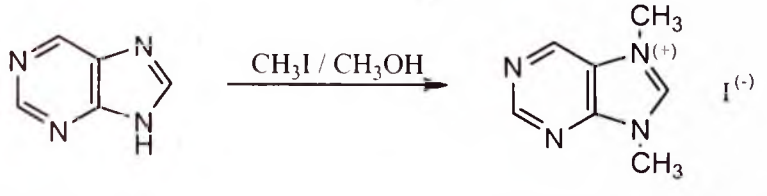
Ngoài proton ra, nguyên tử nitrogen của vòng purin còn có thể tác dụng với một số tác nhân electrophin khác nữa.

• *Phản ứng ankyl hoá*

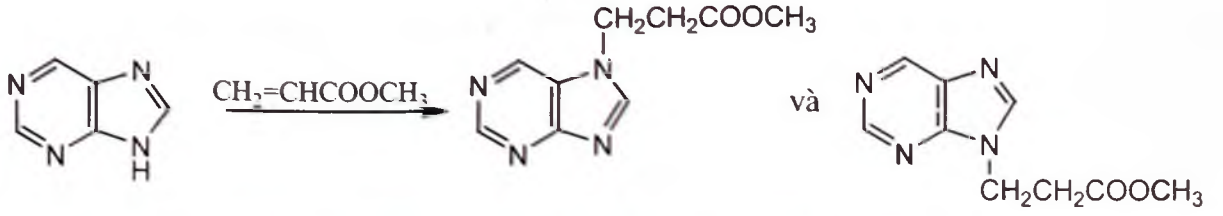
Đimetyl sunfat trong nước hoặc diazometan metyl hoá vị trí số 9 của purin:



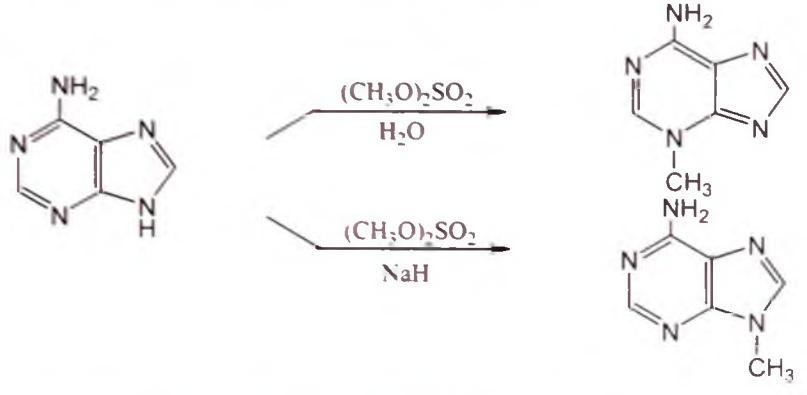
Metyl iođua lấy dư trong metanol tác dụng với purin tạo thành muối 7,9-đimetylpurini iođua:



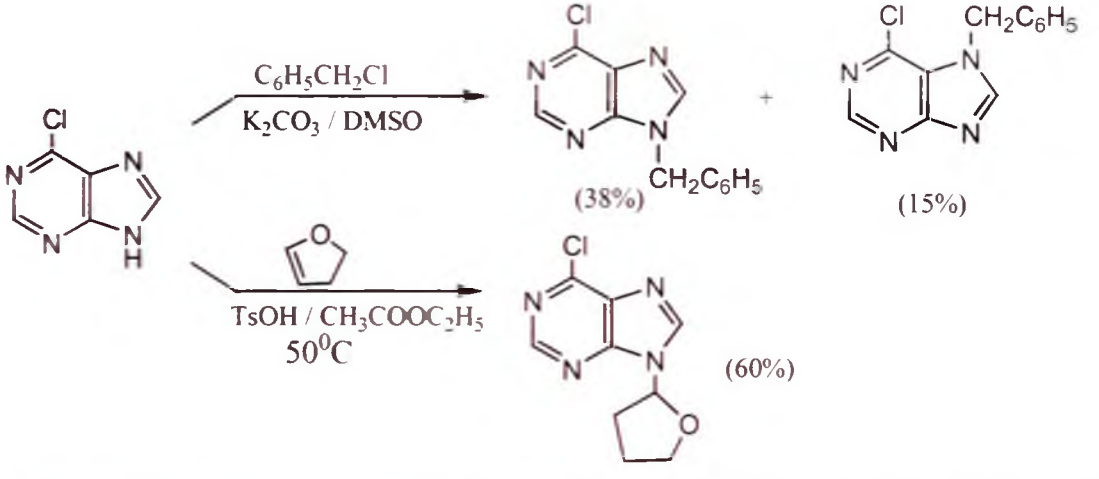
Khi tác dụng với metyl acrilat theo phản ứng cộng *Michael*, purin cho hai sản phẩm đồng phân ở vị trí 7 và vị trí 9:



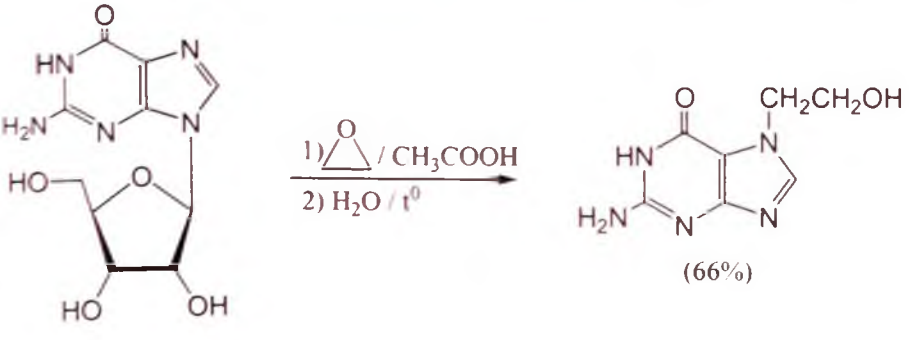
Adenin tác dụng với đimetyl sunfat trong môi trường nước trung tính hoặc trong đimetylformamit tạo thành dẫn xuất 3-metyl. Tuy nhiên, trong dung dịch kiềm/nước hoặc trong dung môi phi proton có mặt NaH phản ứng metyl hoá lại xảy ra ở vị trí 9:



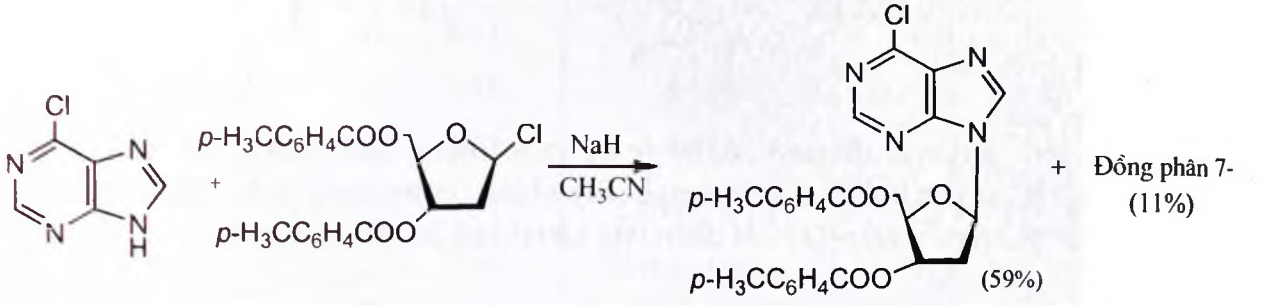
Benzyl hoá 6-cloropurin trong môi trường bazơ xảy ra ở vị trí 9 hoặc 7, song nếu dùng 2,3-đihiđrofuran trong axit để ankyl hoá bằng cacbocation thì phản ứng xảy ra ưu tiên vào vị trí 9:



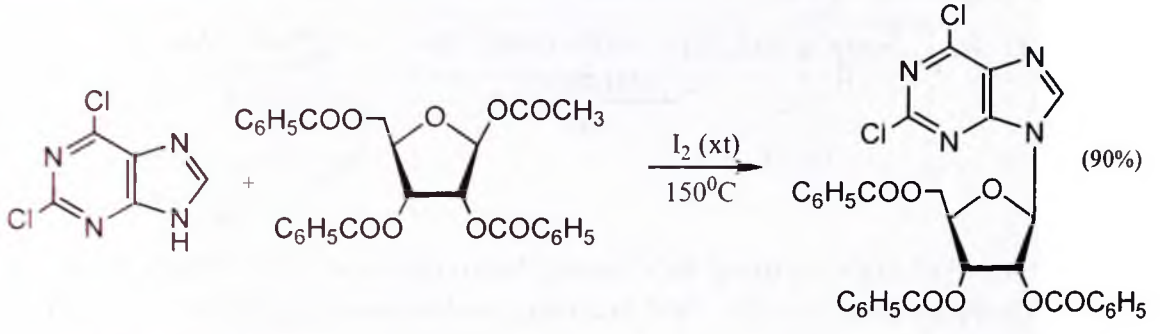
Nhằm ưu tiên ankyl hoá vị trí số 7, người ta có thể bảo vệ vị trí số 9 bằng nhóm ribozyl chẳng hạn ; nhóm này dễ bị loại đi nhờ phản ứng thuỷ phân. Thí dụ:



Phản ứng glicozyl hoá 6-cloropurin bằng 3,5-đi-*O*-*p*-toluoyl-α-D-2-đeoxiribofuranozyl clorua xảy ra ở vị trí 9 và 7 theo tỉ lệ 5,4 : 1,0.

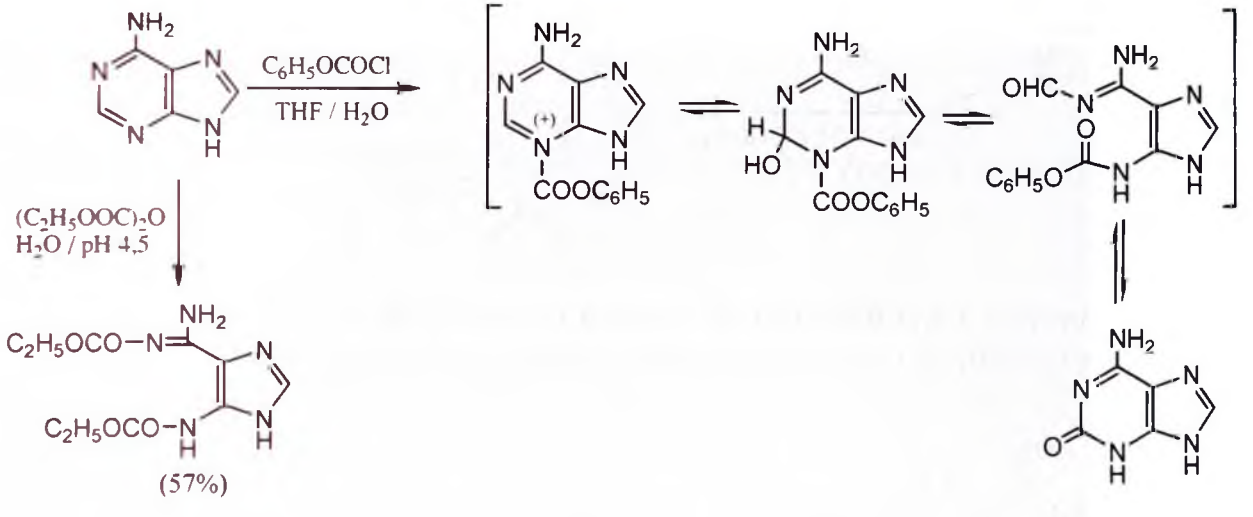


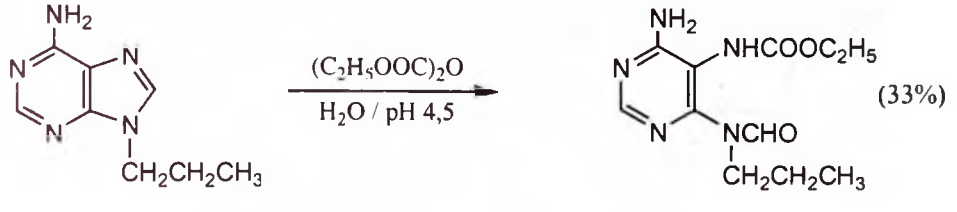
Khi glicozyl hoá 2,6-đicloropurin bằng 2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranozyl axetat thu được dẫn xuất thế ở vị trí 9 với hiệu suất cao:



• *Phản ứng axyl hoá*

Purin tác dụng với các tác nhân axyl hoá như cloroformat hoặc etyl pirocacbonat tạo thành các muối *N*-axyl không bền, không phân lập được và chuyển hoá ngay theo hướng mở vòng hoặc mở vòng rồi đóng vòng. Thí dụ:





c) *Phản ứng của nguyên tử cacbon với tác nhân electrophin*

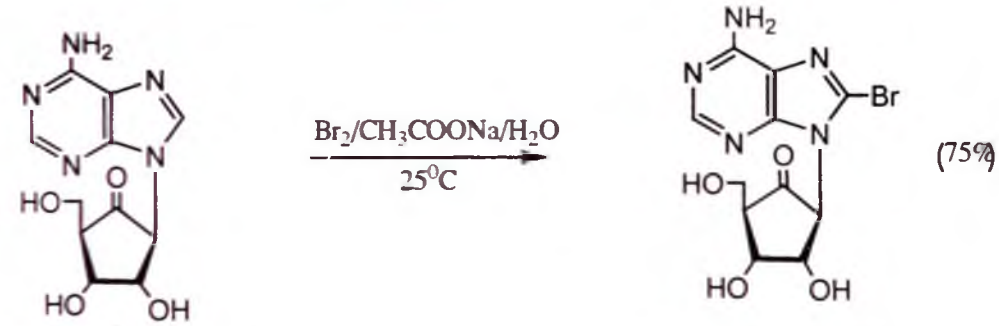
• *Nitro hoá*

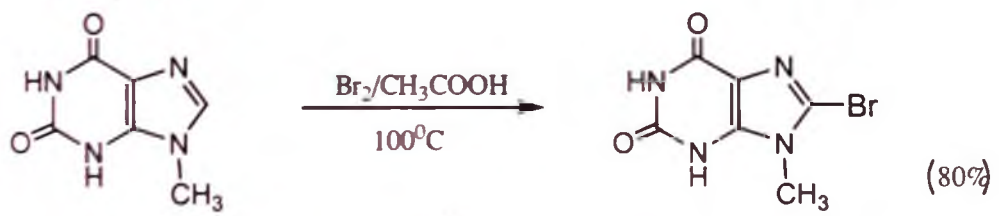
Phản ứng nitro hoá vòng purin đòi hỏi sự có mặt của các nhóm thế đẩy electron. Axit nitric trong axit axetic nitro hoá vị trí 8 của cafein, theophilin và theobromin. Thí dụ nitro hoá theophilin:

Xantin rất khó bị nitro hoá, ngay cả khi đun nóng tới 120°C; song 9-metylxantin lại dễ bị nitro hoá ở vị trí 8:

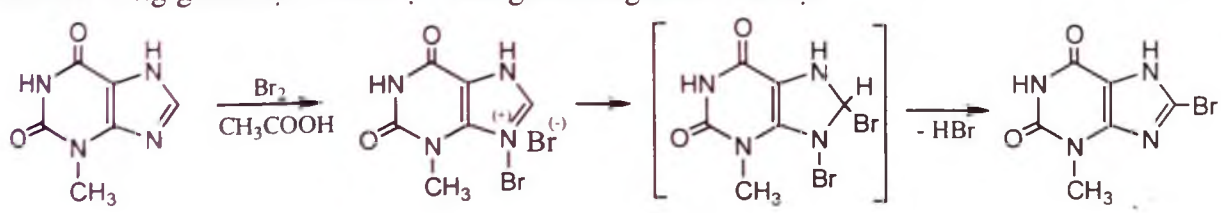
• *Halogen hoá*

Chính purin chỉ tạo được phức *n* ở nguyên tử nitrogen với halogen mà không tham gia phản ứng thế ở nguyên tử cacbon. Tuy nhiên adenozin, hipoxantin và xantin lại có thể bị clo hoá hoặc brom hoá ở vị trí số 8. Thí dụ:



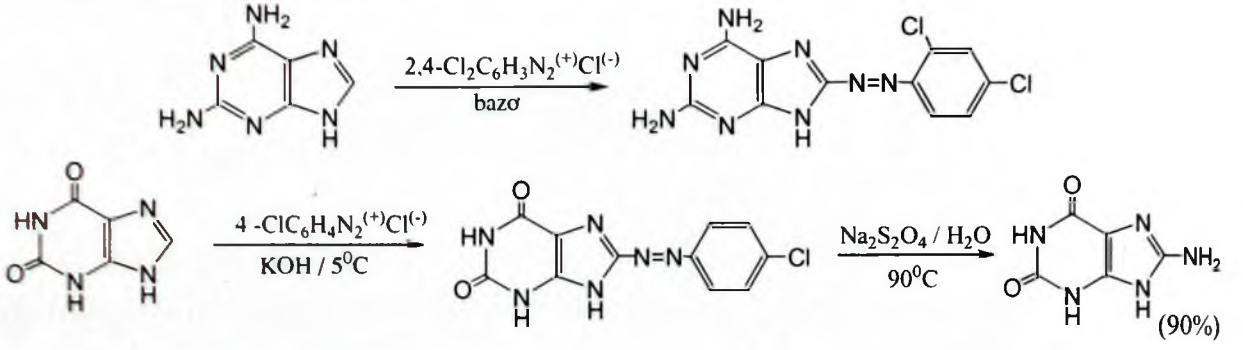


Về mặt cơ chế phản ứng, rất có thể phản ứng halogen hoá phải đi qua giai đoạn tạo thành muối *N*-halopurini, được kế tiếp bằng giai đoạn cộng nucleophin anion halogen và kết thúc bằng giai đoạn tách loại hiđrogen halogenua. Thí dụ:



• *Azo hoá (ghép với muối điazoni)*

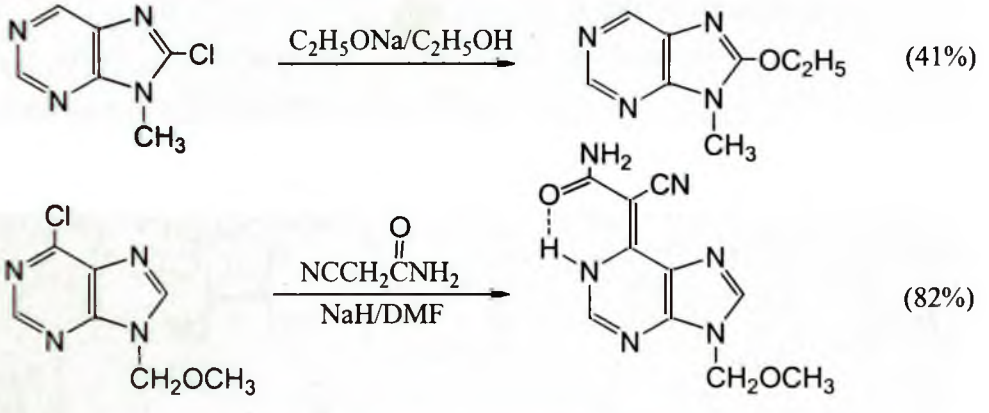
Các dẫn xuất điamino và đioxo của purin có thể tham gia phản ứng ghép ở vị trí số 8 với muối arendiazoni chứa nhóm thế hút electron như 4-Cl, 2,4-Cl_2, 4-SO_3H,... Phản ứng được thực hiện trong môi trường bazơ. Thí dụ:



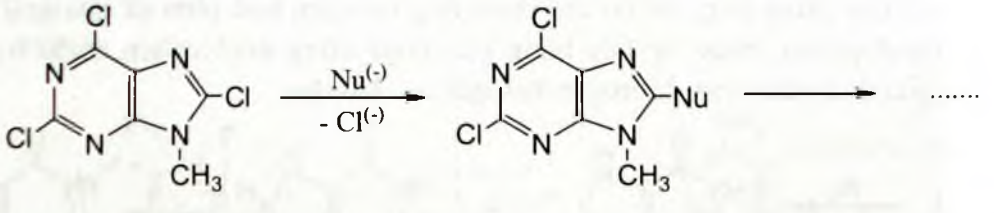
d) *Phản ứng với tác nhân nucleophin*

Phản ứng của nguyên tử cacbon trong vòng với tác nhân nucleophin còn ít được nghiên cứu. Trái lại, phản ứng thay thế nguyên tử halogen bằng tác nhân nucleophin được nghiên cứu nhiều; các dẫn xuất 2- và 6-halopurin được điều chế dễ dàng từ các amino-, oxo- và thioxopurin tương ứng. Còn các 8-halopurin thì được điều chế bằng phản ứng halogen hoá trực tiếp hoặc thông qua dẫn xuất lithio.

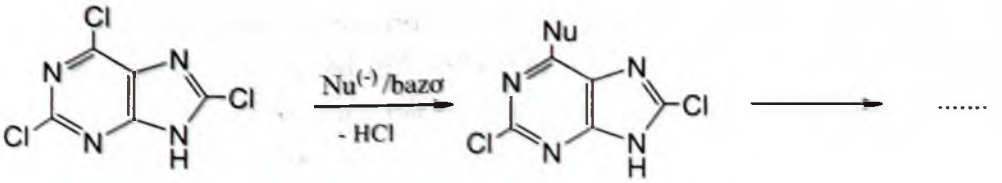
Nguyên tử halogen ở cả ba vị trí 2, 6 và 8 đều có thể tham gia phản ứng; tác nhân nucleophin có thể là ancolat, sunfua, amin, xianua, cacbanion,... Thí dụ:



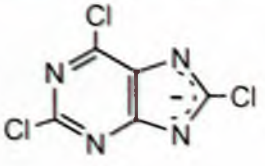
Cơ chế của các phản ứng thay thế nucleophin nguyên tử halogen là cộng-tách. Khả năng phản ứng tương đối của nguyên tử halogen phụ thuộc vị trí của nó trong vòng, ngoài ra còn tuỳ thuộc N^9 hãy còn tự do ở dạng N^9-H hay đã được ankyl hoá ở dạng N^9-R. Nếu N^9 đã được ankyl hoá, trình tự khả năng phản ứng là 8-Cl > 6-Cl > 2-Cl. Thí dụ:



Nếu N^9 còn tự do, trình tự khả năng phản ứng lại là 6-Cl > 2-Cl > 8-Cl. Thí dụ:

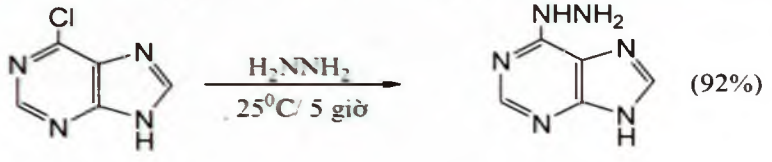


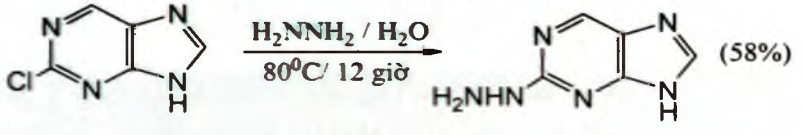
Hiện tượng trên được giải thích như sau: khi ở N^7 hoặc N^9 có hiđrogen, proton dễ dàng bị tách ra, tạo thành anion liên hợp trong vòng imiđazole:



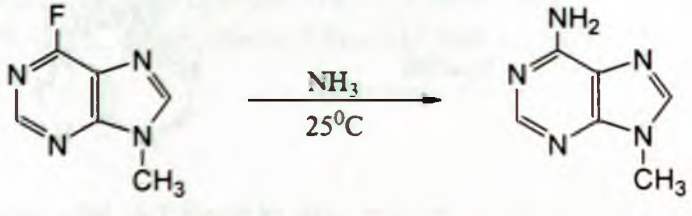
Điện tích âm của anion này cản trở sự tấn công của $Nu^{(-)}$ vào vị trí 8. Khi N^9 đã được ankyl hoá, hiện tượng trên không thể xảy ra và $Nu^{(-)}$ sẽ hướng vào nguyên tử cacbon mà liên kết C–Cl phân cực hơn, đó là vị trí số 8.

Trình tự về khả năng phản ứng 6-Cl > 2-Cl được xác nhận thêm bởi sự khác nhau về điều kiện phản ứng giữa cloropurin với hiđrazin: với 6-cloropurin chỉ cần nhiệt độ phòng và thời gian phản ứng là 5 giờ, trong khi đó với 2-cloropurin phải đun nóng 12 giờ:

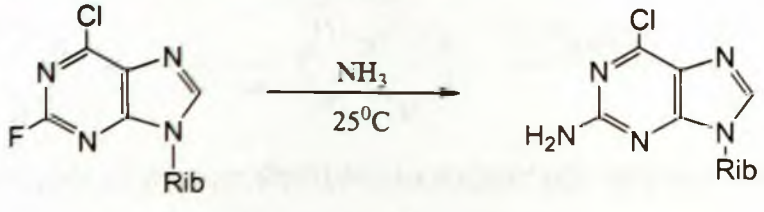




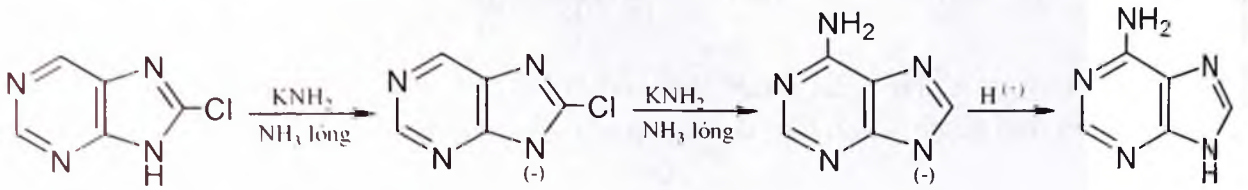
6-Cloropurin rất khó tác dụng với amoniac để tạo thành adenin song 6-fluoro-9-metylpurin lại phản ứng được với amoniac trong điều kiện êm dịu tạo thành 9-metyladenin, từ đây có thể suy ra rằng dẫn xuất fluoro có khả năng phản ứng cao hơn dẫn xuất cloro.



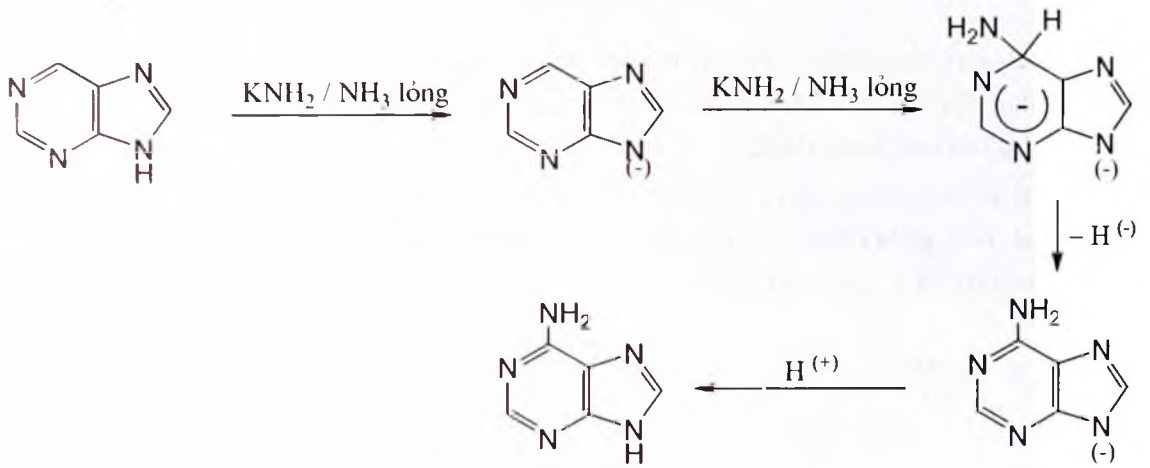
Điều này được xác nhận bởi hiện tượng là 6-cloro-2-fluoropurin ribozit (Rib) tác dụng với amoniac ở 25°C cho 2- amino-6-cloropurin ribozit:



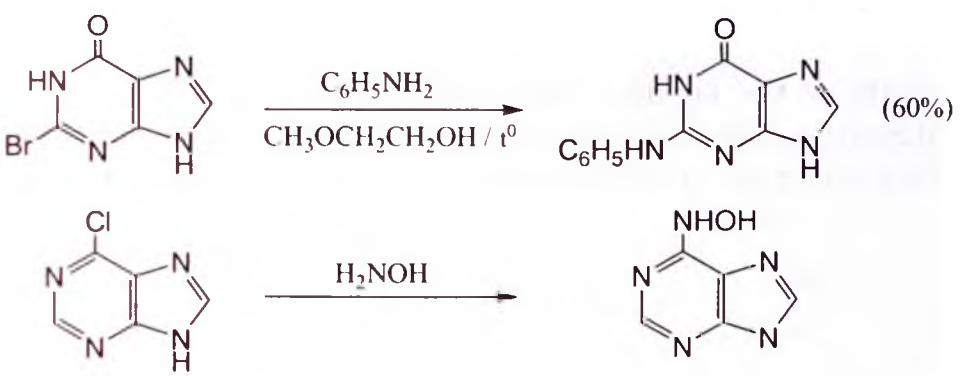
Thú vị là kali amiđua tác dụng với 8-cloropurin trong amoniac lỏng sinh ra 6-aminopurin (adenin). Rất có thể, phản ứng khởi đầu bằng sự tạo thành anion ở N^9 làm cản trở sự tấn công nucleophin vào C^8 và hướng sự tấn công vào C^6:



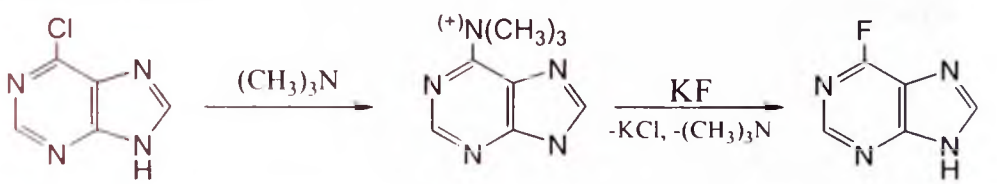
Nếu không có nguyên tử clo, phản ứng amin hoá cũng vẫn xảy ra ở vị trí 6 theo một cơ chế tương tự :



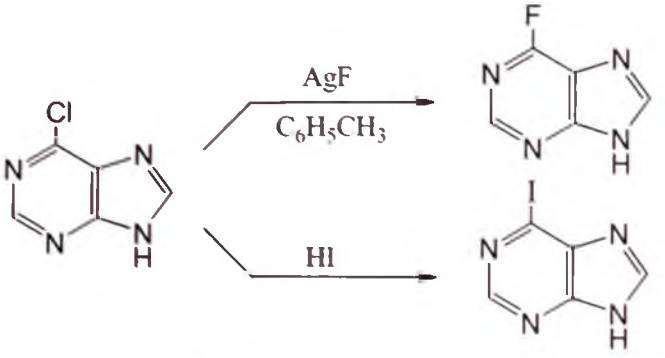
Các amin bậc một và bậc hai, hiđrazin hoặc hiđroxylamin đều tác dụng với cloropurin sinh ra lần lượt các dẫn xuất amino, hiđrazino (xem thí dụ ở trên) hoặc hiđroxiamino tương ứng.



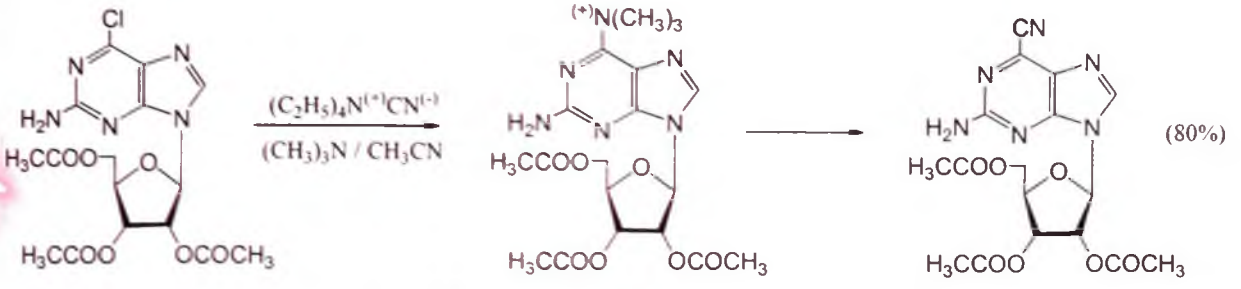
Amin bậc ba tác dụng với 6-cloropurin sinh ra muối bậc bốn, muối này phản ứng với KF sinh ra 6-fluoropurin:



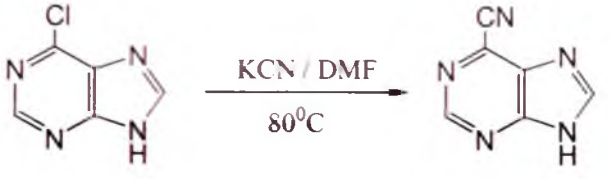
Có thể chuyển hoá trực tiếp nguyên tử clo thành nguyên tử fluo hoặc nguyên tử iot theo sơ đồ sau:



Cũng thông qua muối bậc bốn, người ta có thể thay thế nguyên tử clo bằng nhóm xiano. Thí dụ:



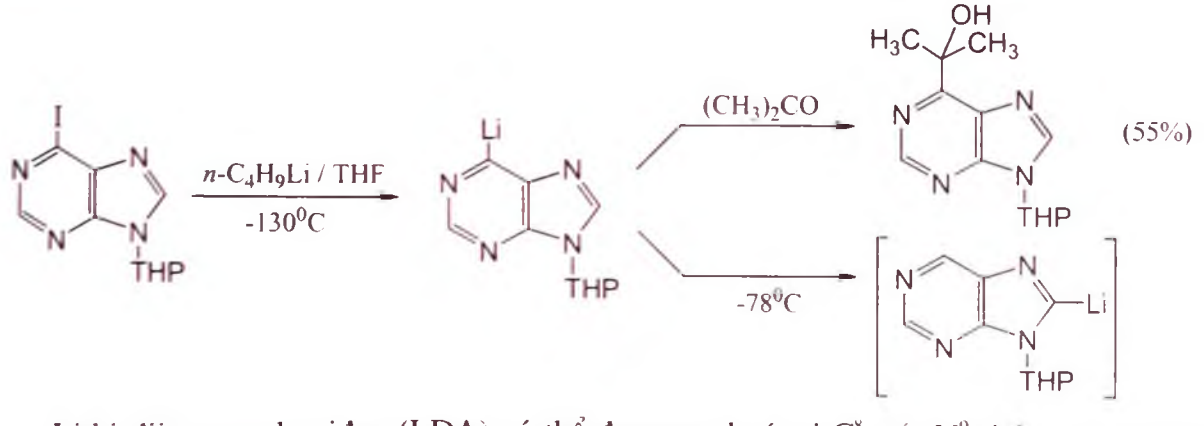
Tuy nhiên, người ta có thể điều chế xianopurin bằng phản ứng thông thường giữa cloropurin và kali xianua. Thí dụ:



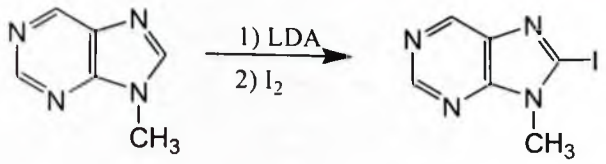
e) *Phản ứng tạo thành và chuyển hoá dẫn xuất C-kim loại*

• *Các phản ứng tạo thành và chuyển hoá dẫn xuất C-lithio*

Khi vị trí 9(7) đã được bảo vệ bằng nhóm 2-tetrahiđropiranyl (THP) chẳng hạn, phản ứng lithio hoá bằng *n*-butyllithi xảy ra ở vị trí số 8. Song, trong những điều kiện rất êm dịu (ở -130°C) phản ứng có thể xảy ra ở các vị trí 2 hoặc 6 bằng cách thay thế lithi cho halogen. Nếu nhiệt độ đạt tới -78°C, đồng phân 8-lithio bền hơn sẽ hình thành.

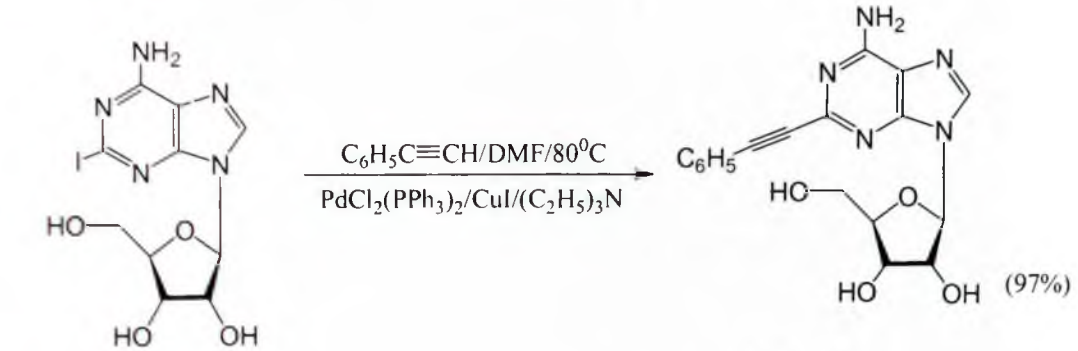


Lithi điisopropylamiđua (LDA) có thể đeproton hoá tại C^8 nếu N^9 chứa nhóm ankyl, từ đây có thể chuyển hoá thành dẫn xuất halogen. Thí dụ:



• *Các phản ứng được xúc tác bởi paladi*

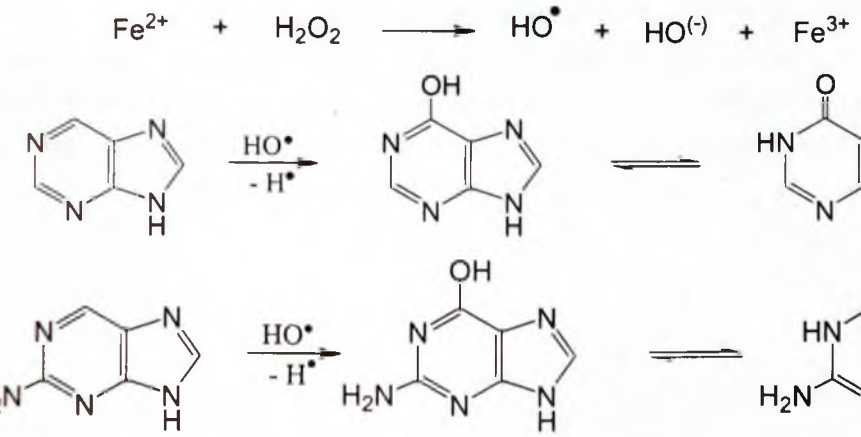
Halogenopurin tham gia các phản ứng được xúc tác bằng paladi trong các điều kiện thích hợp. Thí dụ:



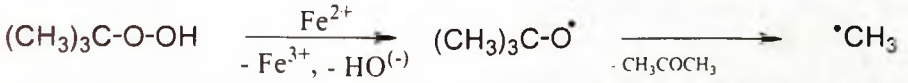
f) *Các phản ứng với gốc tự do*

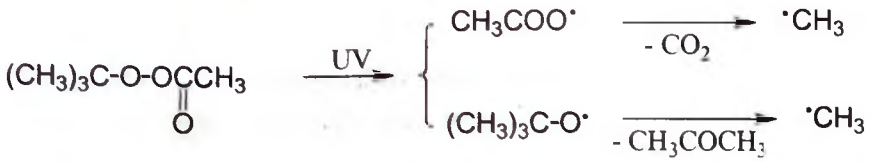
Purin tác dụng với các gốc tự do như hiđroxyl, aryl, ankyl, axyl,... thường ở vị trí 6. Nếu vị trí 6 đã bị chiếm thì phản ứng có thể xảy ra ở vị trí 8 hoặc vị trí 2.

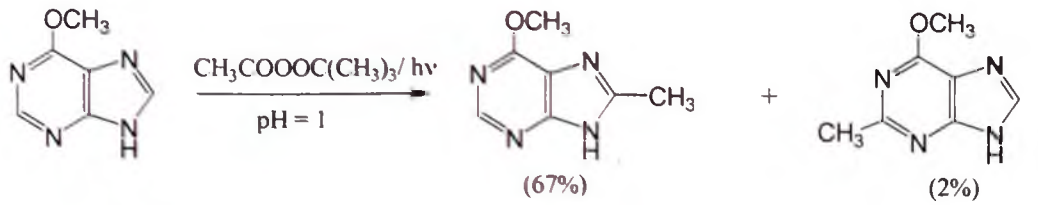
Gốc hiđroxyl, sinh ra từ phản ứng *Fenton*, tác dụng với purin cho hipoxantin và với 2-aminopurin cho guanin:



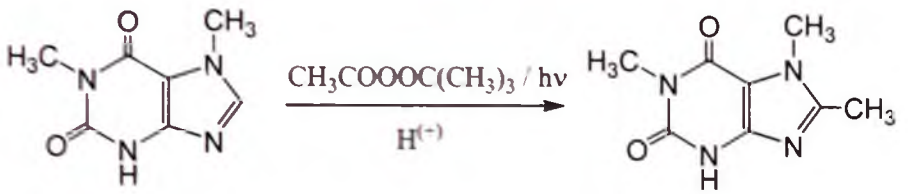
Trong phản ứng metyl hoá purin, có thể sử dụng gốc metyl sinh ra từ *tert*-butyl hiđroperoxit có mặt ion sắt(II) hoặc từ *tert*-butyl peraxetat bằng cách chiếu tia tử ngoại:



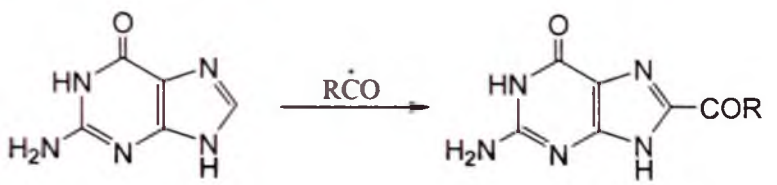




Cafein được metyl hóa ở vị trí 8 theo một phản ứng tương tự:



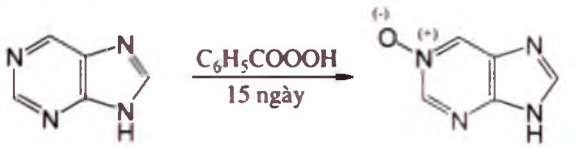
Axyl hóa theo phản ứng *Minisci* xảy ra ở vị trí 8 của purin. Guanin cũng bị axyl hóa ở vị trí này:



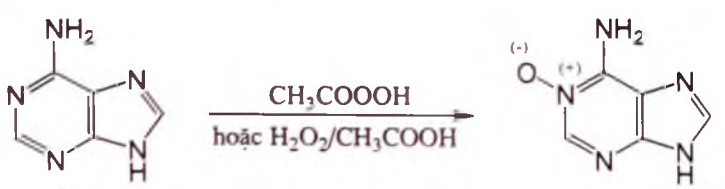
g) *Các phản ứng oxi hoá và khử*

• *Sự oxi hoá thành N-oxit*

Peraxit tác dụng với vòng purin tạo thành 1-oxit hoặc 3-oxit tuỳ theo điều kiện thực nghiệm. Axit perbenzoic phản ứng rất chậm với purin cho 1-oxit:



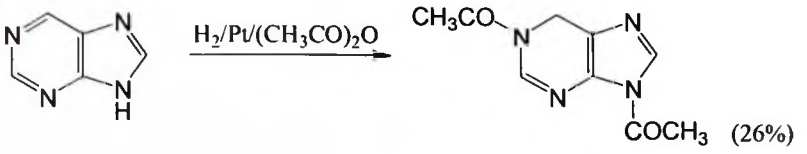
Adenin, adenozin và hipoxantin bị oxi hoá mạnh hơn (chỉ cần vài ngày) bởi axit peraxetic hoặc hiđrogen peroxit trong axit axetic, cũng sinh ra 1-oxit tương ứng. Thí dụ:



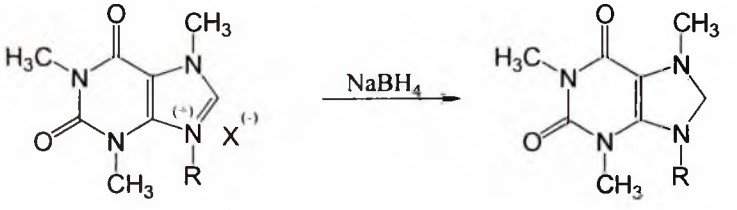
Nếu vị trí 6 của purin đã có nhóm thế, axit trifluoroperaxetic sẽ oxi hoá cho 3-oxit.

• *Phản ứng khử*

Purin bị khử điện hoá học hoặc khử bằng hiđrogen trên chất xúc tác platin đều sinh ra 1,6-đihiđropurin không bền. Nếu khử với sự hiện diện của anhiđrit axetic sẽ thu được sản phẩm bền là dẫn xuất axetyl của purin:



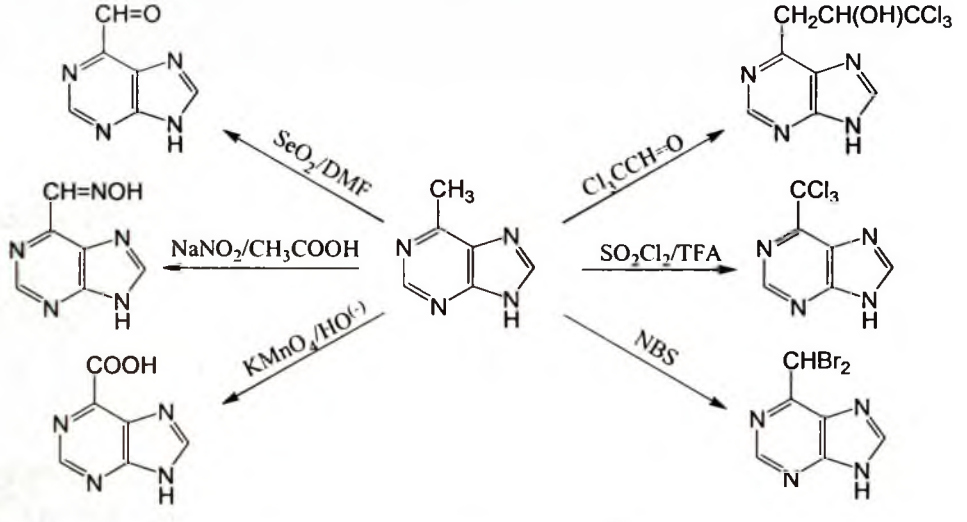
Các muối bậc bốn ở vị trí 9(7) của cafein bị khử bởi $NaBH_4$ thành dẫn xuất đihiđro ở vòng imidazole của purin:



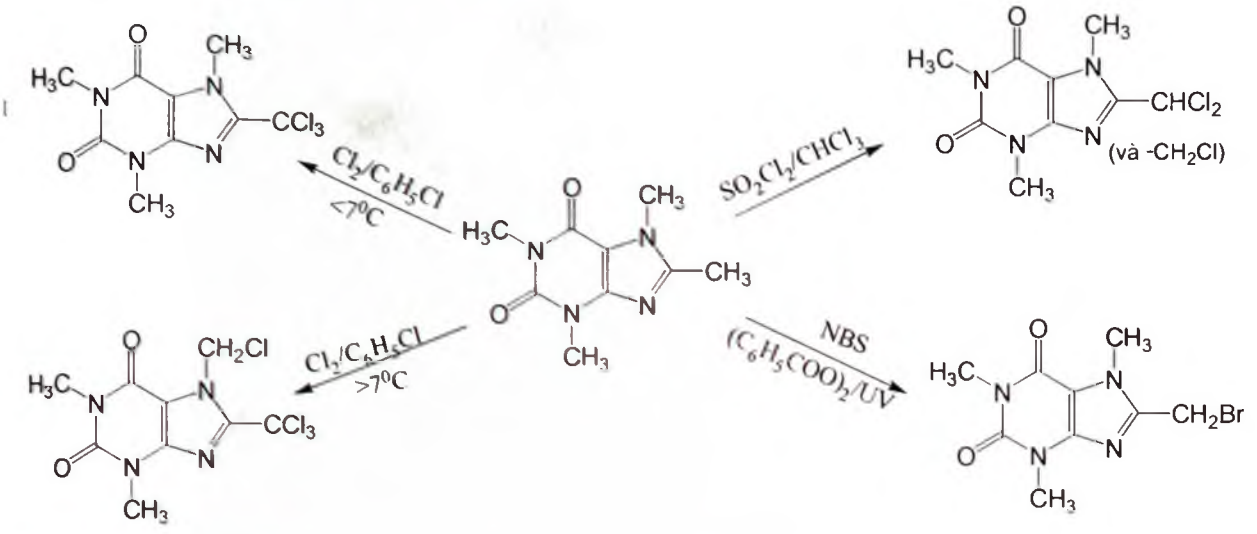
10.2.2.3 Phản ứng của một số dẫn xuất

a) *Metylpurin*

• Các metylpurin tham gia nhiều phản ứng tương tự 2-metylpiriđin như ngưng tụ với cloral, oxi hoá thành anđehit hoặc axit, thay thế hiđrogen ở nhóm metyl bằng halogen,... Thí dụ, đối với 6-metylpurin ta có sơ đồ phản ứng:



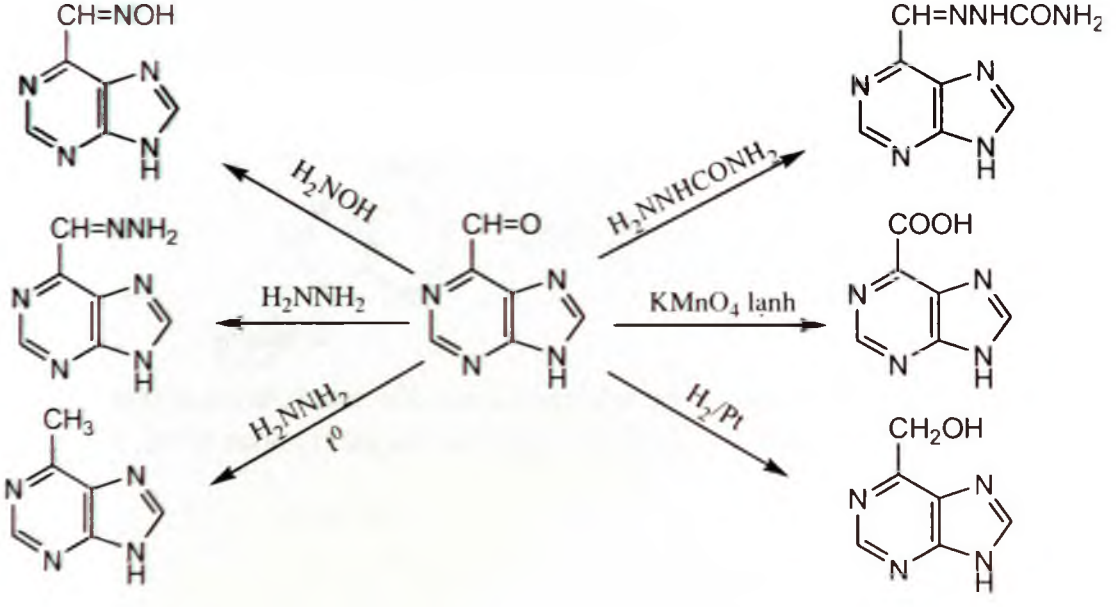
• Nếu trong vòng purin có mặt nhiều nhóm metyl, chẳng hạn 8-metylcafein, thì phản ứng thường chỉ xảy ra với nhóm 8-CH_3, song cũng có thể ở cả nhóm 7-CH_3 tuỳ theo điều kiện phản ứng. Thí dụ:



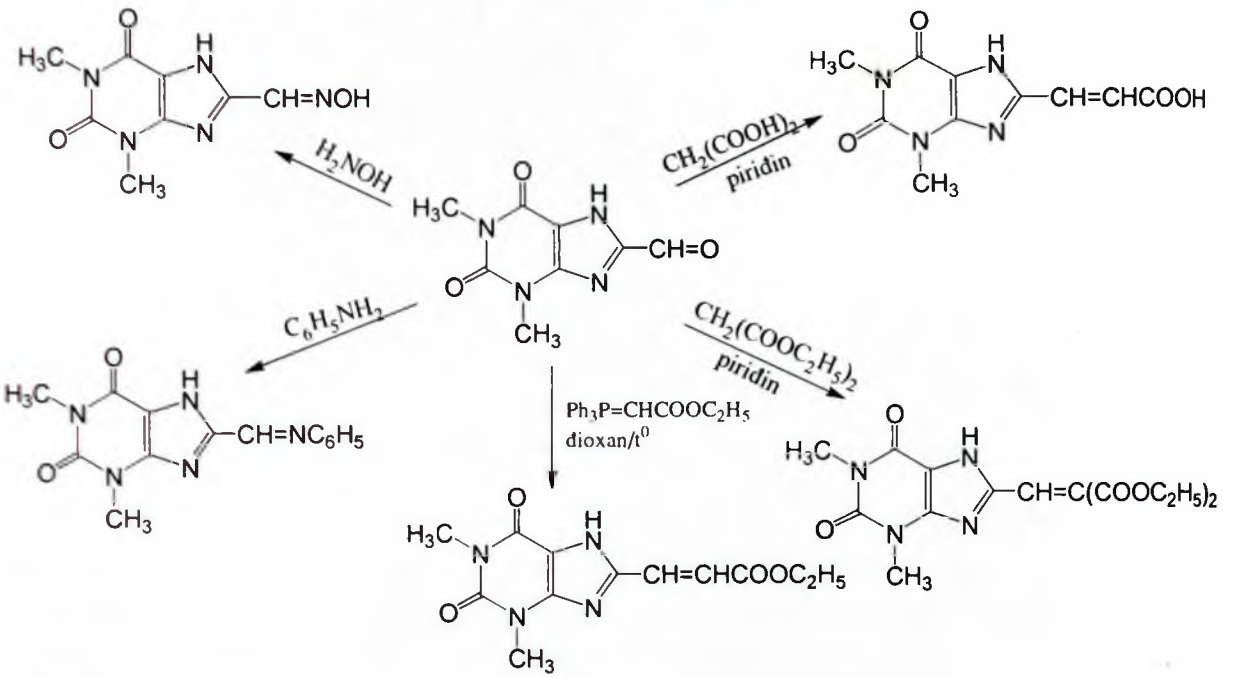
b) Purincacbanđehit

Người ta đã điều chế và nghiên cứu phản ứng của purin-6-cacbanđehit và purin-8-cacbanđehit, qua đó nhận thấy rằng chúng có những tính chất tương tự anđehit thơm. Chẳng hạn, chúng tạo được azometin bền với amin thơm, ngưng tụ kiểu *Perkin* với axit malonic, tạo oxim, hiđrazon, tham gia phản ứng *Wittig* và các phản ứng oxi hoá-khử bình thường của một anđehit. Thí dụ:

- Một số phản ứng của *purin-6-cacbanđehit*:

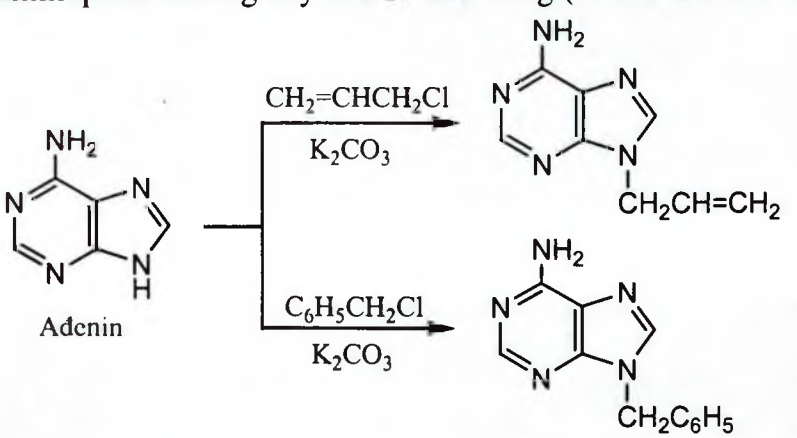


• Một số phản ứng của *theophilin-8-cacbanđehit:*

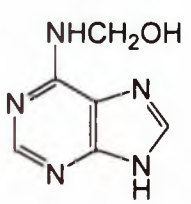


c) *Aminopurin*

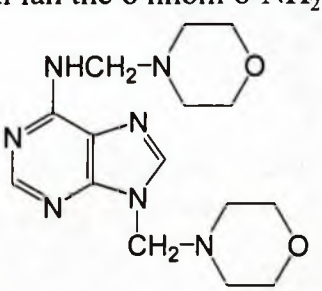
Ankyl hoá aminopurin thường xảy ra ở N^9 của vòng (xem thêm 10.2.2.2b). Thí dụ:



Tuy nhiên, ađenin tác dụng với formanđehit lại cho dẫn xuất hiđroximetyl ở nhóm 6-NH_2, còn với morpholin và formanđehit lại cho dẫn xuất hai lần thế ở nhóm 6-NH_2 và ở N^9 :



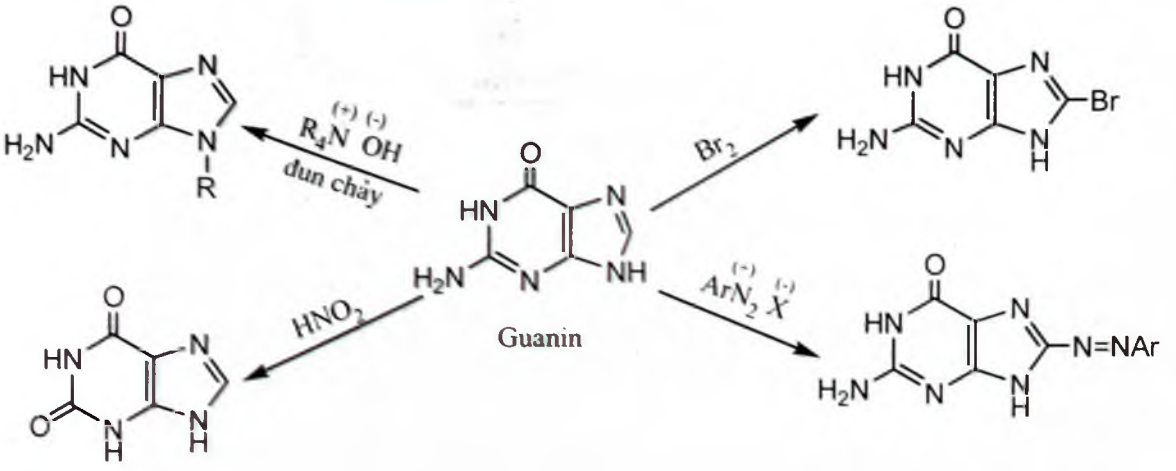
Ađenin + Formanđehit



Ađenin + Morpholin + Formanđehit

Ađenin tác dụng với brom cho 8-bromoađenin, với axit nitrơ cho hipoxantin.

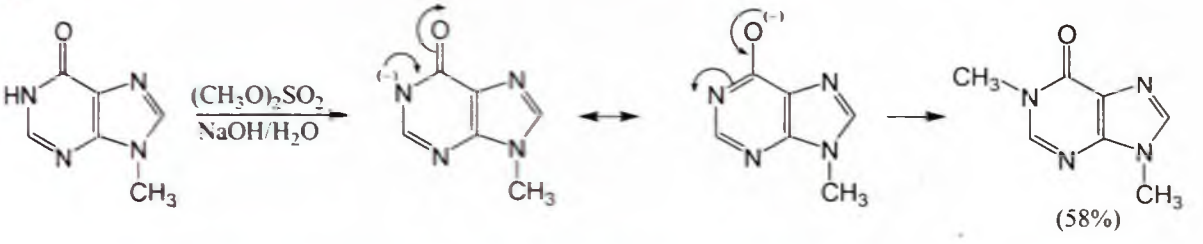
Guanin có nhiều tính chất tương tự ađenin. Sơ đồ dưới đây sẽ giới thiệu một số phản ứng của guanin:



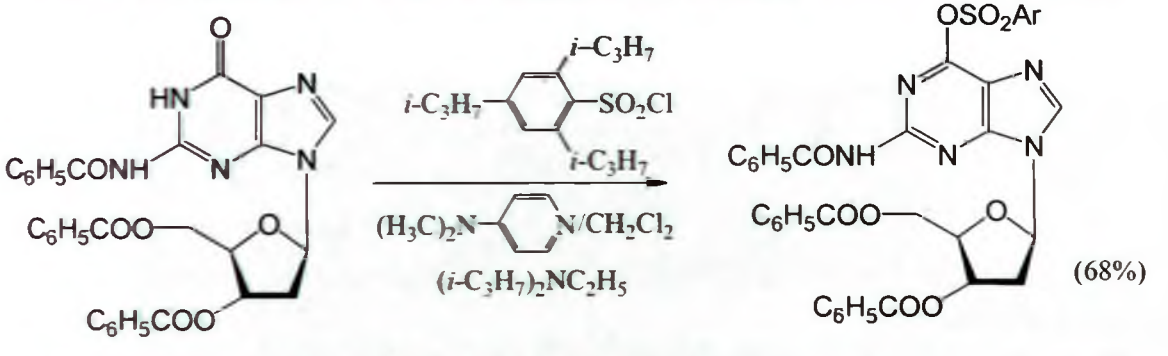
d) *Oxopurin*

Oxopurin chính là dạng tautome bền của hiđroxipurin.

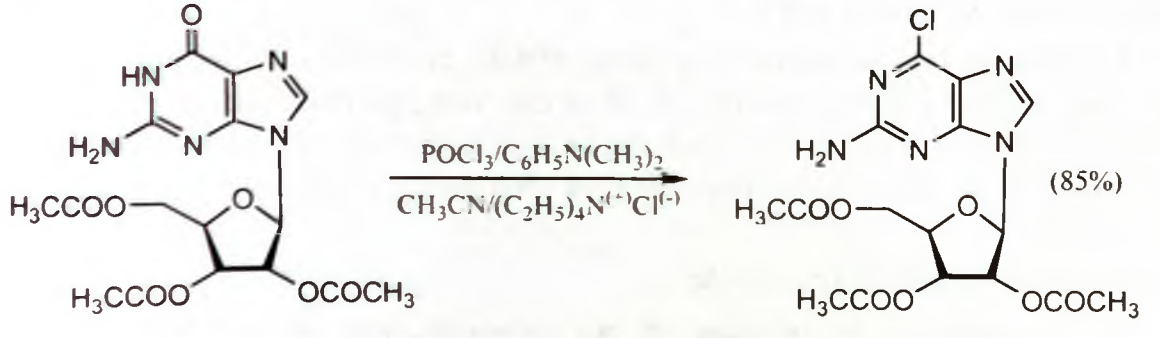
Phản ứng ankyl hoá oxopurin xảy ra ở nguyên tử nitrogen chứ không ở nguyên tử oxigen. Thí dụ:

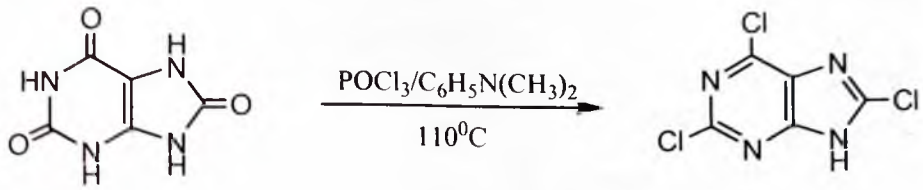


Trái lại, các phản ứng axyl hoá và sunfonyl hoá lại thường xảy ra ở oxigen. Thí dụ:



Từ oxopurin, có thể chuyển thành cloropurin nhờ tác dụng của phospho oxiclorua. Thí dụ:



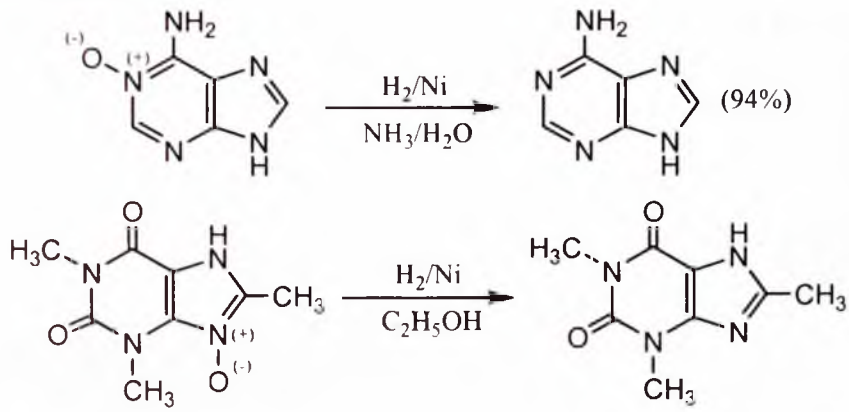


Axit uric

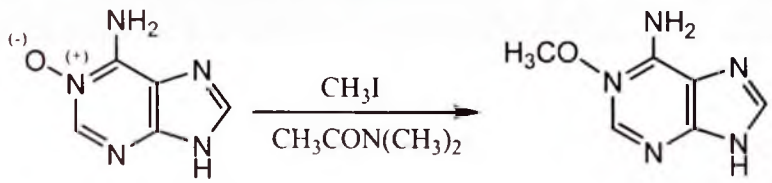
Từ 2,6,8-tricloropurin thu được ở trên, người ta tổng hợp adenin (amin hoá C^6–Cl bằng NH_3, rồi khử hai nguyên tử clo còn lại bằng HI) và tổng hợp guanin (thuỷ phân C^6–Cl bằng KOH, amin hoá C^2-Cl bằng NH_3 rồi khử nguyên tử clo còn lại).

e) *Purin N-oxit*

Các purin *N*-oxit dễ dàng được chuyển hoá thành purin bằng cách khử trên chất xúc tác PtO_2 hoặc Ni Raney. Thí dụ:



Ankyl hoá purin *N*-oxit thường tạo thành *N*-ankoxipurin tương ứng. Thí dụ:



Adenin 1-oxit 1-Metoxiadenin

Nếu thực hiện metyl hoá có mặt hiđrogen peroxit, từ adenin 1-oxit sẽ thu được 1-metoxi-9-metyladenin.

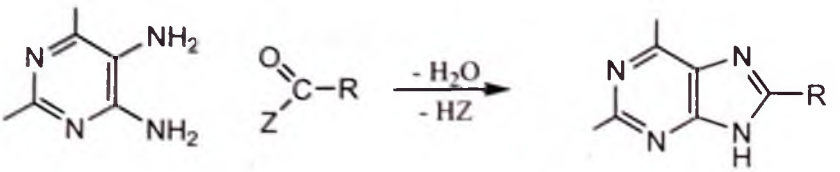
Phản ứng axyl hoá purin *N*-oxit thường tạo thành dẫn xuất *N*-axetoxi, song có khi diễn biến phức tạp sinh ra các sản phẩm khác.

10.2.2.4 Tổng hợp vòng purin

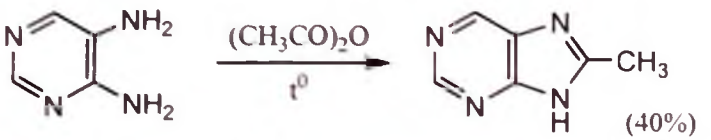
Có hai cách cơ bản để tạo vòng purin: *Một là*, đi từ dẫn xuất của pirimiđin rồi tạo thêm vòng imiđazole dung hợp. *Hai là*, đi từ dẫn xuất của imiđazole rồi tạo thêm vòng pirimiđin đung hợp. *Ngoài ra*, còn cách thứ ba là đi từ các hợp chất không vòng. Cách này có liên quan tới sự tổng hợp các hợp chất chứa vòng purin từ thuở chưa hình thành sự sống trên Trái Đất.

a) *Tổng hợp từ 4,5-điaminopirimiđin*

4,5-Điaminopirimiđin tác dụng với axit cacboxylic hoặc dẫn xuất RCOZ tạo thành vòng purin mà C^8 có nguồn gốc từ nhóm –COZ :

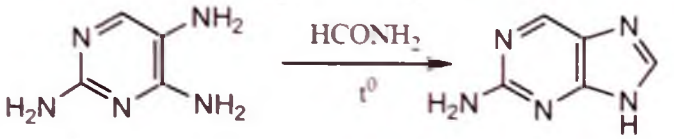


Đây là tổng hợp *Traube*, một phương pháp rất hay dùng trong phòng thí nghiệm. Thí dụ:



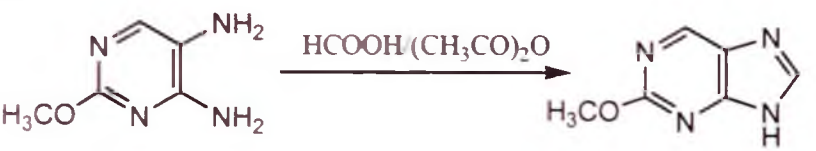
(40%)

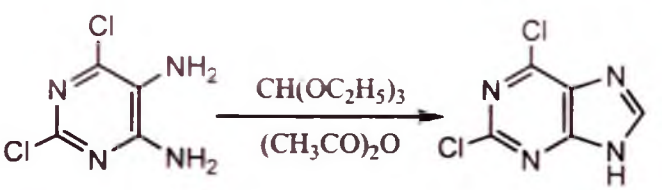
Purin không chứa nhóm thế ở C^8 được tổng hợp bằng cách đun nóng 4,5-điaminopirimiđin với axit formic, song nếu dùng formamit thì tốt hơn:

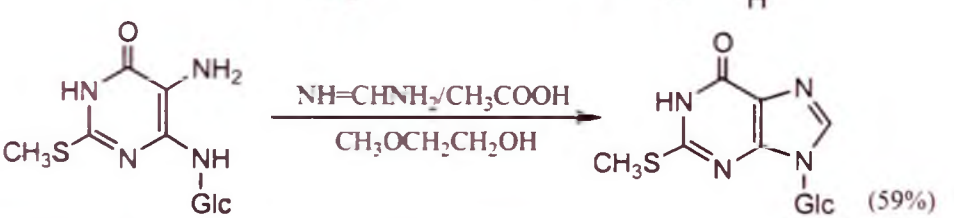


(49%)

Ngoài ra, có thể dùng axit formic trong anhiđrit axetic hoặc trietyl orthoformat, formamiđin,v.v...

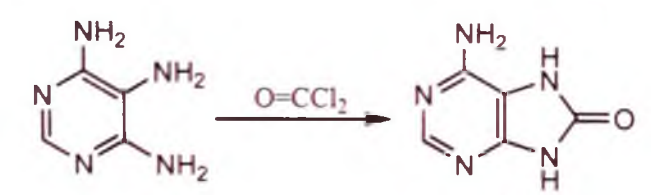






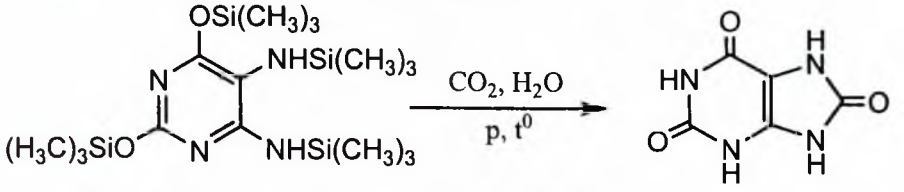
(59%)

Nếu dùng dẫn xuất của axit cacbonic như phosgen, ure,... sẽ thu được purin có nhóm oxo ở C^8. Thí dụ:

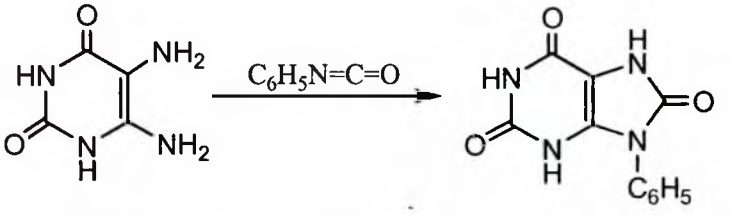


Axit uric

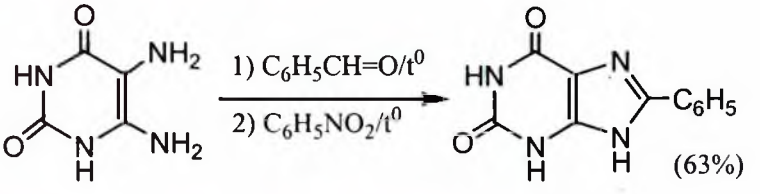
Cacbon đioxit dưới áp suất cao và nhiệt độ cao tác dụng với 4,5-điaminopirimiđin đã silyl hoá tạo thành axit uric đạt hiệu suất cao:



Axit 9-phenyluric được tổng hợp trên cơ sở dùng phenyl isoxianat cùng với 4,5-điaminouraxin:

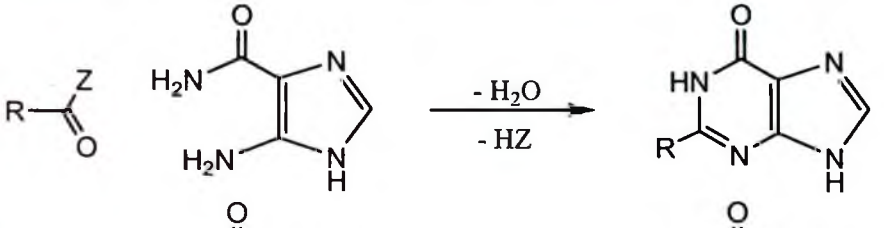


Đáng chú ý là có thể thay thế axit và dẫn xuất bằng anđehit để tổng hợp purin từ 4,5-điaminopirimiđin; khi ấy chắc hẳn phản ứng phải đi qua chất trung gian là bazơ *Schiff* sau đó mới đóng vòng-oxi hoá tạo thành purin:

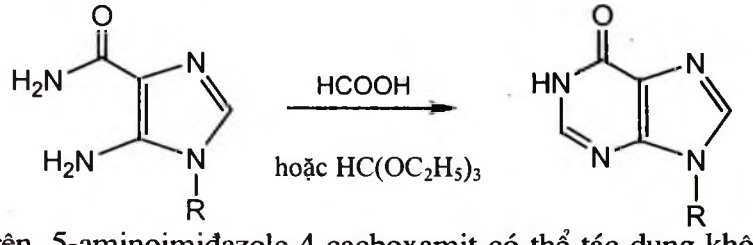


b) *Đi từ 5-aminoimiđazole-4-cacboxamit hoặc nitrin*

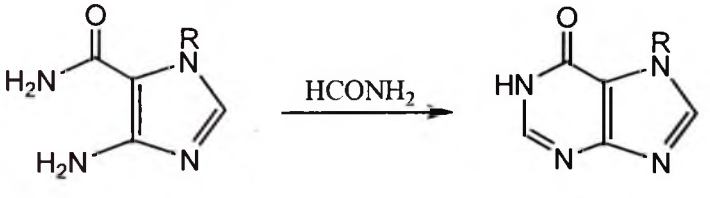
5-Aminoimiđazole-4-cacboxamit (hoặc nitrin) tác dụng với axit cacboxylic hoặc dẫn xuất tạo thành purin mà C^2 vốn là C của nhóm chức axit hoặc dẫn xuất :



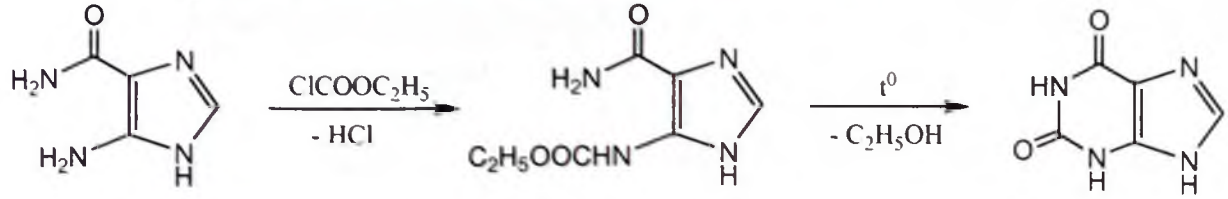
Thí dụ:



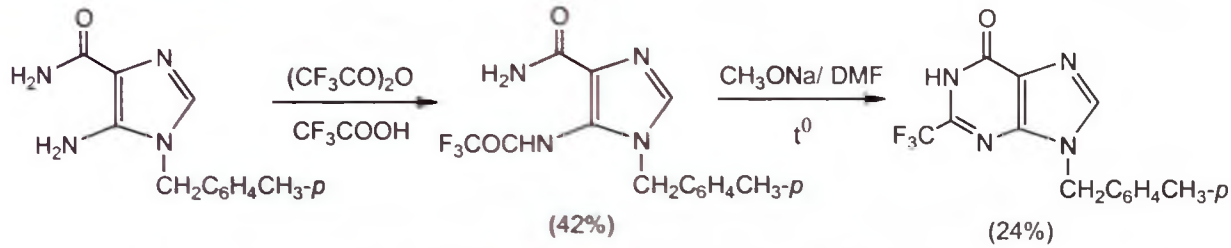
Trong phản ứng trên, 5-aminoimiđazole-4-cacboxamit có thể tác dụng không những với axit formic và trietyl orthoformat mà còn với formamit, đietyl cacbonat, ure, isoxianat,... Thí dụ:



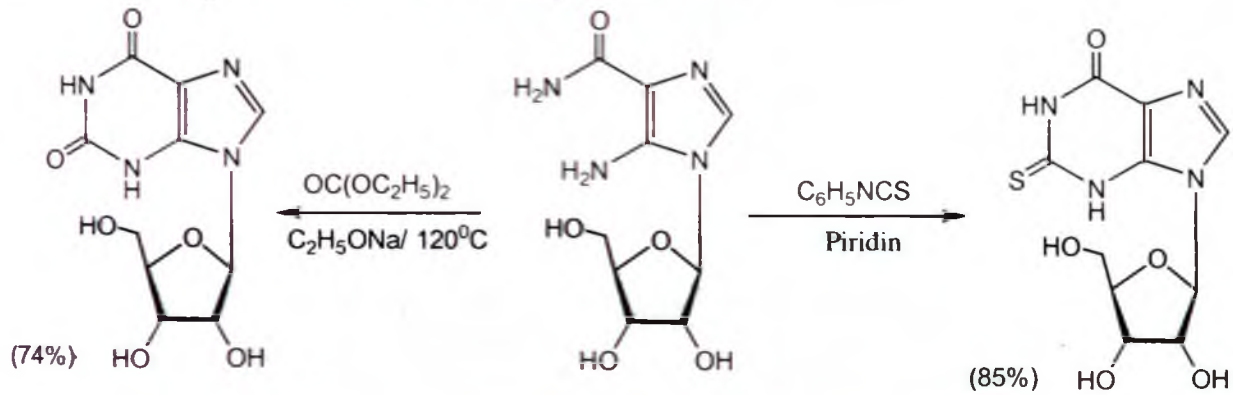
Khi dùng etyl cloroformat, cần đun nóng cacbamat trung gian:



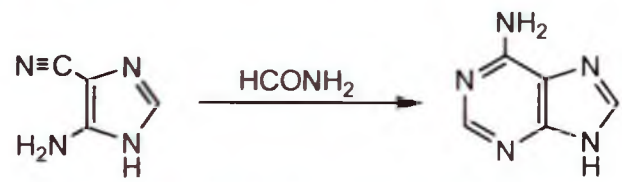
Trong trường hợp đùng anhiđrit trifluoroaxetic, sản phẩm trung gian là dẫn xuất 5-trifluoroaxetamido có thể phân lập, sau đó đem nhiệt phân với natri metylat để nhận được dẫn xuất của purin:



Chú ý rằng, các nhóm glicozyl như ribofuranzyl, glucopiranozyl... ở vị trí 1 của vòng imiđazole không cản trở sự tạo thành vòng purin. Thí dụ:



Trong đa số trường hợp điều chế dẫn xuất của purin người ta đi từ amino-imiđazolecacboxamit, song cũng có khi đi từ aminoimiđazolenitrin. Chẳng hạn, adenin được tổng hợp theo sơ đồ sau:

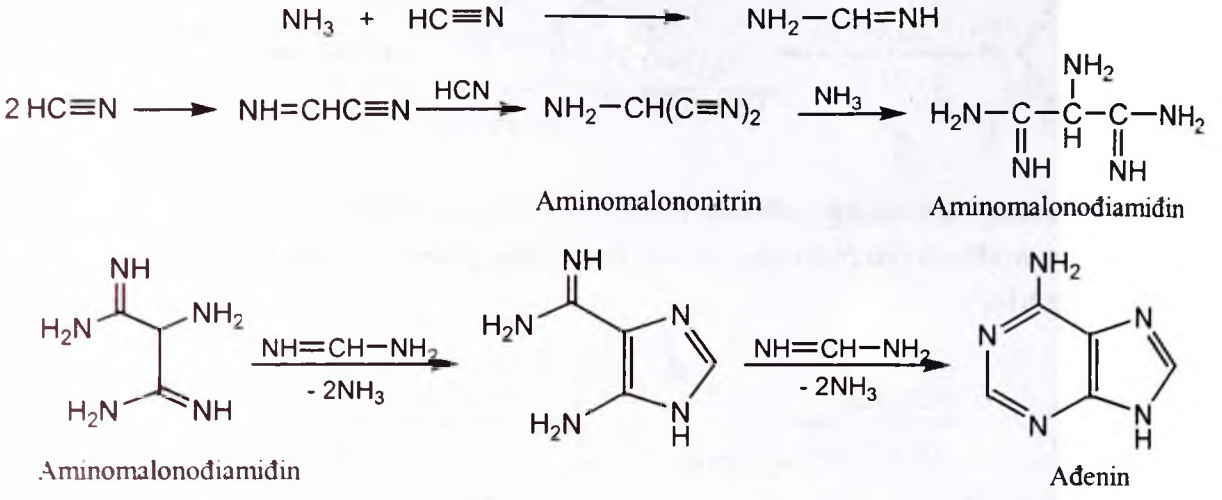


Khi thay formamit trong phản ứng trên bằng formamiđin axetat, người ta thu được adenin với hiệu suất cao. Tương tự như vậy, đi từ aminoimiđazole este tương ứng và formamiđin axetat có thể tổng hợp 3-metylhipoxantin với hiệu suất tốt.

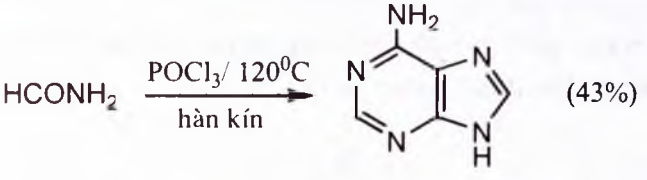
c) *Tổng hợp từ các hợp chất hoàn toàn mạch hở*

Purin và các dẫn xuất sinh học của nó có trong thành phần cấu tạo của các phân tử tồn tại từ thời trước khi xuất hiện sự sống trên Trái Đất. Chúng được tạo nên từ những phân tử rất đơn giản của thời kì đó.

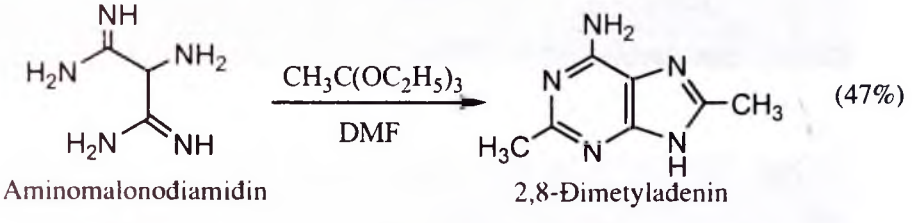
Thực vậy, người ta đã chứng minh được rằng chỉ cần đun nóng axit xianhiđric và amoniac có thể thu được adenin theo một quá trình phản ứng gồm nhiều giai đoạn như sau:

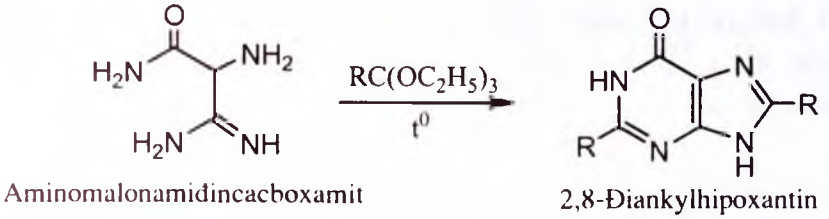


Adenin cũng sinh ra khi đun nóng formamit với $POCl_3$ trong ống hàn kín:



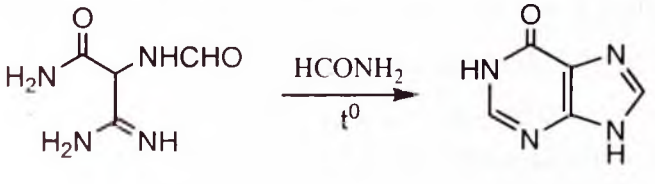
Để điều chế các dẫn xuất khác nhau của purin, nhiều phản ứng xuất phát từ aminomalonođiamiđin hoặc các chất tương tự đã được áp dụng:



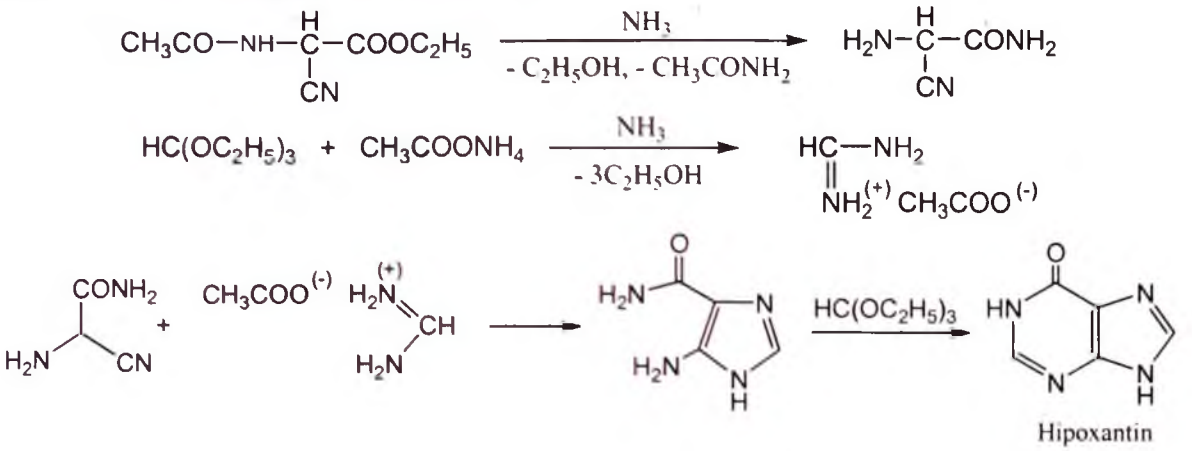


Trong phản ứng trên, nếu R là hiđrogen, chỉ cần đun 5 phút, nếu R là metyl phải đun 10 giờ, còn nếu R là etyl cần đun nóng tới 60 giờ để tạo thành sản phẩm với lượng đáng kể.

Trường hợp của hipoxantin (R = H) người ta có thể điều chế bằng cách đun nóng formamiđomalonamiđincacboxamit với formamit:



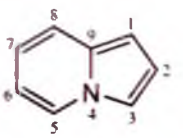
Đáng chú ý là có thể điều chế hipoxantin với hiệu suất 75% bằng cách đun nóng hỗn hợp gồm etyl axetamiđoxianoaxetat, amoniac, amoni axetat và trietyl orthoformat. Phản ứng diễn ra qua nhiều giai đoạn như sau:



10.3 HỆ DUNG HỢP GIỮA HAI HOẶC BA DỊ VÒNG CÓ CHUNG MỘT DỊ TỬ NITROGEN

10.3.1 Indolizin

Trên đây (10.2.1.1) đã giới thiệu các pirolopiriđin, trong mỗi vòng của phân tử đều chứa một nguyên tử nitrogen riêng biệt. Mục này nói về pirolo[1,2-*a*]piriđin hay thường gọi là indolizin:

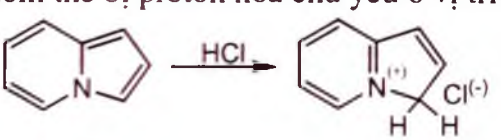


Đây là một hệ vòng gần như phẳng và có tính dư thừa electron π.

10.3.1.1 Phản ứng của vòng indolizin

a) *Proton hoá*

Indolizin không có nhóm thế bị proton hoá chủ yếu ở vị trí 3.



Điều này đã được xác nhận bằng phổ NMR.

Các dẫn xuất của indolizin bị proton hoá ở cả hai vị trí 1 và 3, với tỉ lệ phụ thuộc vào bản chất và vị trí của nhóm thế. Thí dụ tỉ lệ % cation trong axit trifluoroaxetic:

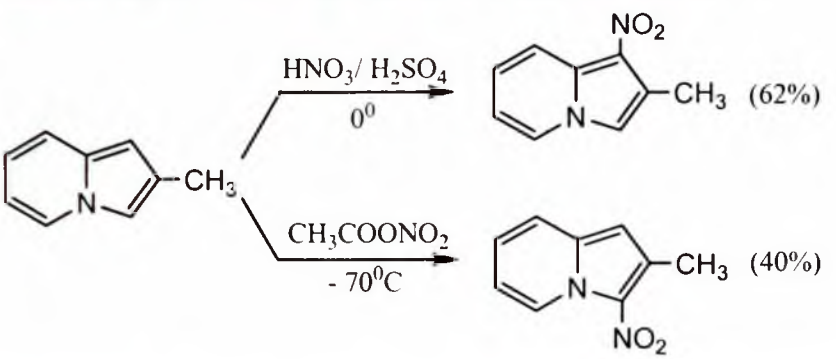
Hợp chất	% 3*H*-Cation	% 1*H*-Cation
3- Metylindolizin.....	21	79
2,3-Đimetylindolizin.....	41	59
3-Metyl-2-phenylindolizin.....	72	28
3-Etyl-2-metylindolizin.....	78	22
1,2,3-Trimetylindolizin.....	100	0
1,3-Đimetyl-2-phenylindolizin.....	100	0

Inđolizin có pK_a 3,94. Nhóm metyl ở các vị trí khác nhau đều làm tăng tính bazơ của inđolizin một cách rõ rệt, trừ nhóm 3-CH_3, có thể vì trong trường hợp này có sự thay đổi vị trí proton hoá (một phần vào C^1). Dưới đây là pK_a của một số metylinđolizin được xác định trong nước ở 20°C với lực ion 0,01:

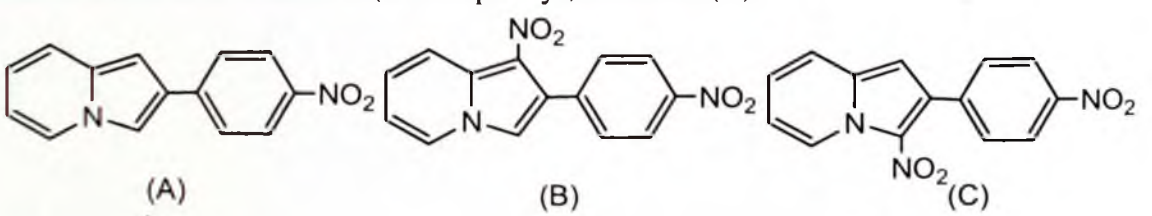
Hợp chất	pK_a	Vị trí proton hoá chủ yếu
Inđolizin.....	3,94	C^3
2-Metylinđolizin.....	5,87	C^3
3-Metylinđolizin.....	3,95	C^1, C^3
5-Metylinđolizin.....	5,04	C^3
6-Metylinđolizin.....	4,81	C^3
7-Metylinđolizin.....	5,41	C^3

b) *Nitro hoá*

Phản ứng nitro hóa inđolizin đòi hỏi thực hiện trong điều kiện êm dịu để tránh sự oxi hoá. Hướng của phản ứng thế phụ thuộc điều kiện thực nghiệm. Chẳng hạn, nitro hoá 2-metylinđolizin bằng hỗn hợp axit nitric và axit sunfuric cho dẫn xuất 1-nitro; mặt khác nitro hoá trong anhiđrit axetic ở -70°C lại thu được 2-metyl-3-nitroinđolizin:

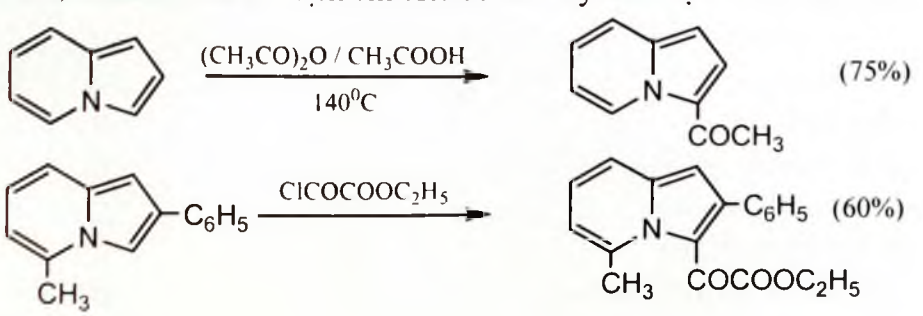


Nitro hoá 2-phenylinđolizin bằng axit nitric trong axit sunfuric cho 2-(4-nitrophenyl)inđolizin (A), 1-nitro-2-(4-nitrophenyl)inđolizin (B) và một sản phẩm nữa (chiếm 20%) có lẽ là 3-nitro-2-(4-nitrophenyl)inđolizin (C):



c) *Axyl hoá*

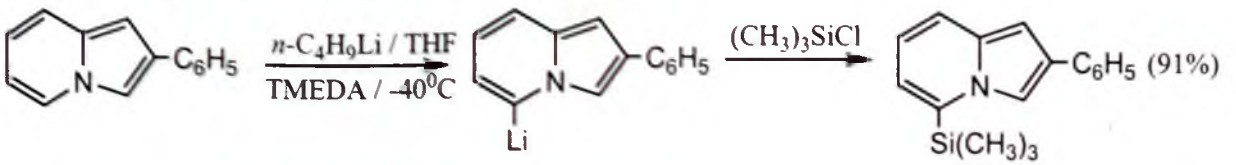
Clorua axit, anhiđrit axit và thậm chí este có thể axyl hoá vị trí 3 của inđolizin. Thí dụ:



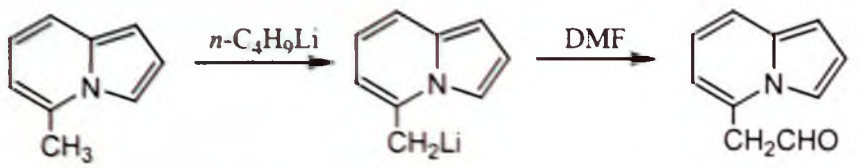
Formyl hoá indolizin và 2-phenylindolizin theo phương pháp *Vilsmeier* sinh ra hầu như chỉ indolizin-3-cacbandehit tương ứng.

d) *Lithio hoá*

2-Phenylindolizin bị lithio hoá bởi *n*-butyllithi tại vị trí 5 với hiệu suất cao:

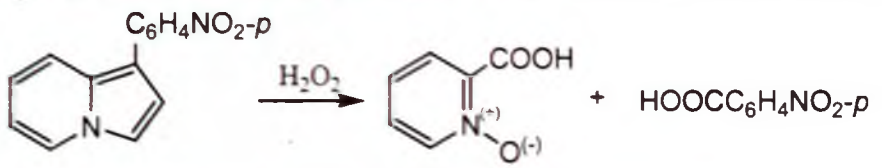


Tuy vậy, 5-metylindolizin lại bị lithio hoá ở nhánh metyl:

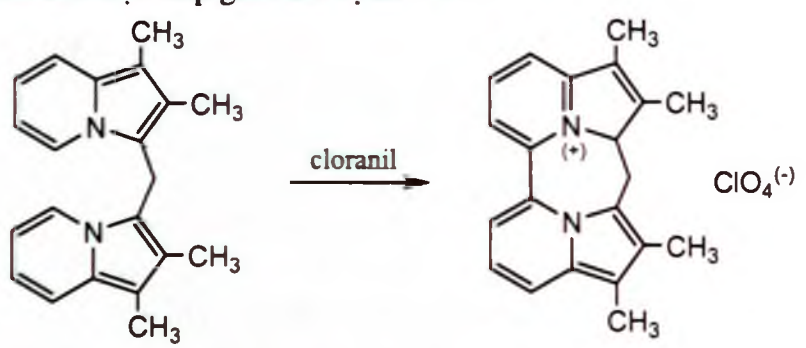


e) *Oxi hóa*

Vòng indolizin dễ bị oxi hoá làm mở vòng. Chẳng hạn, 1-(4-nitrophenyl)indolizin tác dụng với hidrogen peroxit sinh ra axit picolinic *N*-oxit và axit 4-nitrobenzoic:



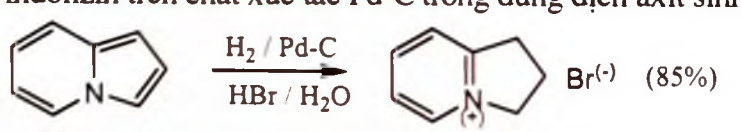
Đôi khi, phản ứng oxi hoá không làm mở vòng. Chẳng hạn, 3,3'-metylenbiindolizin dưới đây (được điều chế từ 1,2-đimetylindolizin và formandehit) tác dụng với cloranil sinh ra sản phẩm có cầu nối trực tiếp giữa hai vị trí 5 và 5':



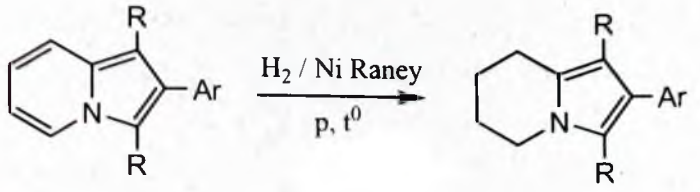
Phản ứng oxi hoá-đime hóa ở vị trí số 3 của 1,2-đimetylindolizin xảy ra khi có tác dụng của kali ferixianua.

f) *Khử hoá*

Hiđrogen hoá indolizin trên chất xúc tác Pd-C trong dung dịch axit sinh ra muối piriđini:



Nếu dùng chất xúc tác Ni Raney đun nóng dưới áp suất cao sẽ sinh ra 5,6,7,8-tetrahiđroindolizin:

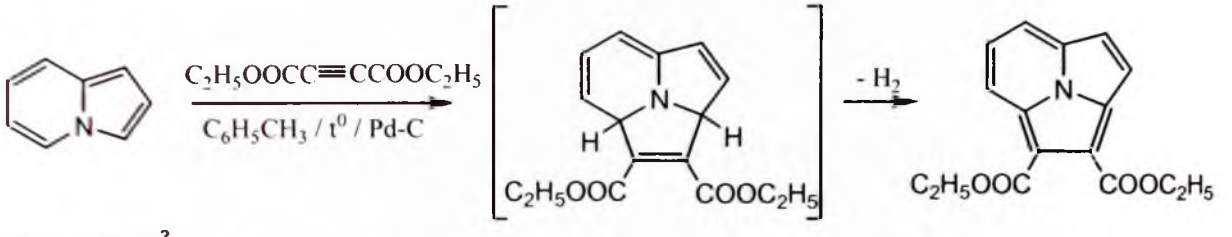


R = H, CH_3, C_6H_5,...

Trong trường hợp dùng chất xúc tác platin có thể khử hoàn toàn cả hai vòng năm cạnh và sáu cạnh, tạo thành *inđoliziđin*.

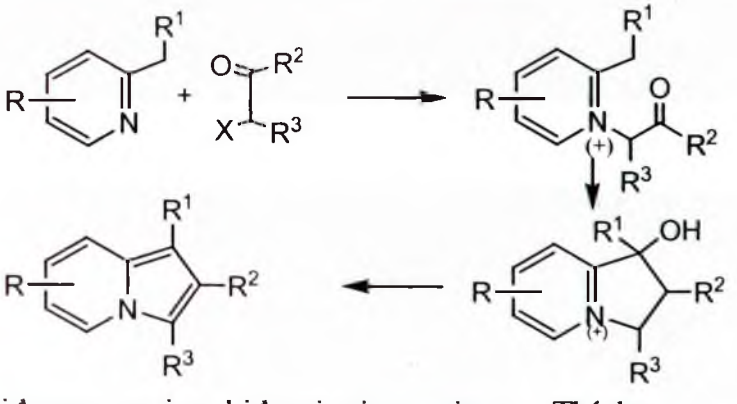
g) *Cộng-đóng vòng*

Mặc dù là một hệ vòng thơm gồm 10 electron, song inđolizin có một hệ chỉ gồm 8 electron π ở mạch cacbon, đo đó tham gia vào phản ứng perixiclic tạo thành dẫn xuất của xiclazin:

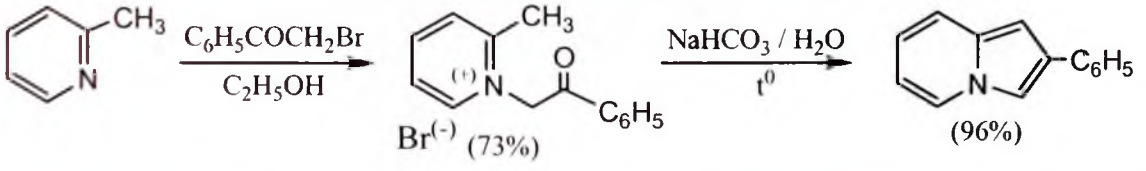


10.3.1.2 Tổng hợp vòng inđolizin

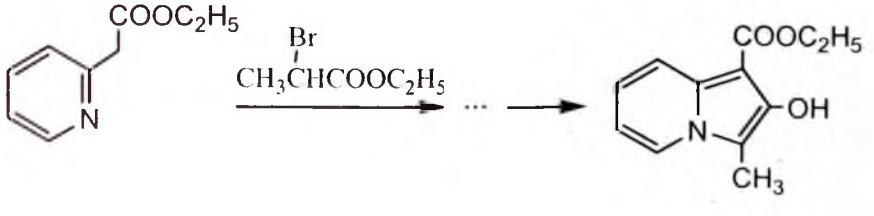
a) Phương pháp tổng quát nhất do *Chichibabin* tìm ra từ năm 1927, nên được gọi là *tổng hợp Chichibabin*. Cho 2-ankylpiriđin tác dụng với α-haloxeton, rồi đóng vòng muối piriđini sinh ra nhờ chất xúc tác bazơ sẽ thu được inđolizin:



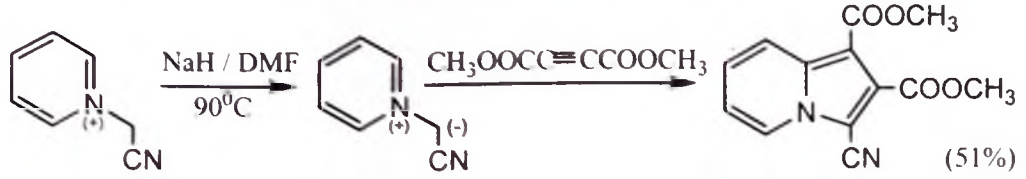
R^1 có thể là hiđrogen, amino, hiđroxi, xiano, nitro,... Thí dụ:



Có thể thay α-bromo xeton bằng α-bromo este, sản phẩm thu được sẽ là 2-hiđroxiinđolizin Thí dụ:

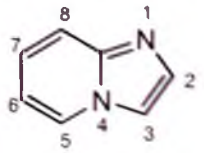


b) Ylit piriđini sinh ra từ muối piriđini có thể cộng-đóng vòng tạo thành inđolizin. Thí dụ:

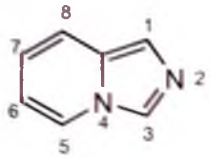


10.3.2 Azainđolizin

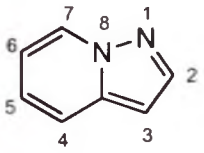
Có 7 monoaza- và nhiều poliazainđolizin. Sau đây là công thức cấu tạo và tên gọi của một số monoaza- và điazainđolizin:



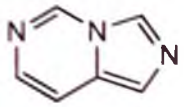
1-Azainđolizin
Imiđazo[1,2-*a*]piriđin



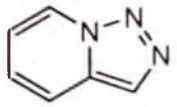
2-Azainđolizin
Imiđazo[1,5-*a*]piriđin



3-Azainđolizin
Pirazolo[1,5-*a*]piriđin



2,6-Điazainđolizin
Imiđazo[1,5-*c*]pirimiđin



2,3-Điazainđolizin
[1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]piriđin

Mặc dù rất hiếm gặp trong thiên nhiên, các hệ đị vòng này có ý nghĩa riêng. Về mặt cấu tạo, chúng có những nét tương tự inđole và purin. Về mặt thực tiễn, vòng 7-azainđolizin có trong *Cypridina luciferin*; thuốc chống trầm cảm trazodon và thuốc trừ nấm cho cây trồng pirazophos đều là dẫn xuất của các điazainđolizin (xem 10.4.3.1).

10.3.2.1 Phản ứng của vòng azainđolizin

a) *Proton hoá. Tính bazơ*

Ngoại trừ pirolo[1,2-*b*]piriđazin (5-azainđolizin), tất cả các monoazainđolizin đều bị proton hoá tại nguyên tử nitrogen thứ hai, tức là nguyên tử nitrogen không ở vị trí dung hợp. Nguyên tử nitrogen thứ hai này có thể làm tăng hay giảm tính bazơ so với inđolizin, tuỳ theo vị trí của nó trong vòng. Các nguyên tử nitrogen ở vị trí 1, 2 hoặc 6 làm tăng pK_a, trong khi đó nguyên tử nitrogen ở vị trí 3 làm giảm mạnh pK_a, do hai nguyên tử N ở kề nhau. Hiện tượng tương tự cũng xuất hiện khi nitrogen ở vị trí 5.

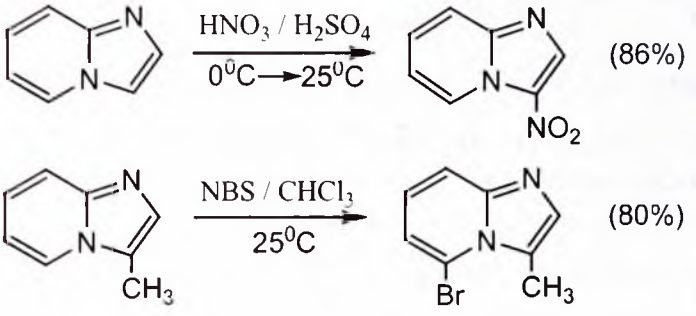
Hợp chất	pK_a	Vị trí proton hoá chủ yếu
Inđolizin.....	3,94	C^3
1-Azainđolizin.....	6,79	N^1
2-Azainđolizin.....	5,54	N^2
3-Azainđolizin.....	1,43	N^3
2,6-Điazainđolizin.....	6,28	N^6

Tương tự phản ứng proton hoá, ankyl hoá azainđolizin cũng thường xảy ra ở nguyên tử nitrogen không ở vị trí dung hợp.

b) *Phản ứng thế electrophin*

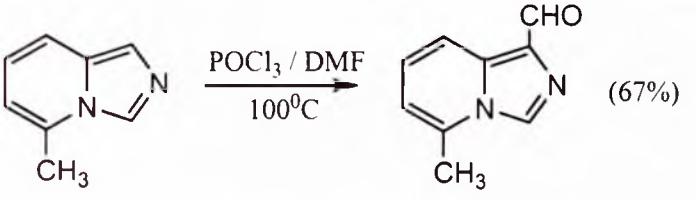
• *1-Azainđolizin*

Các phản ứng thế electrophin như halogen hoá, nitro hoá,... xảy ra ở C^3; nếu vị trí này đã bị chiếm phản ứng sẽ xảy ra ở C^5. Thí dụ:



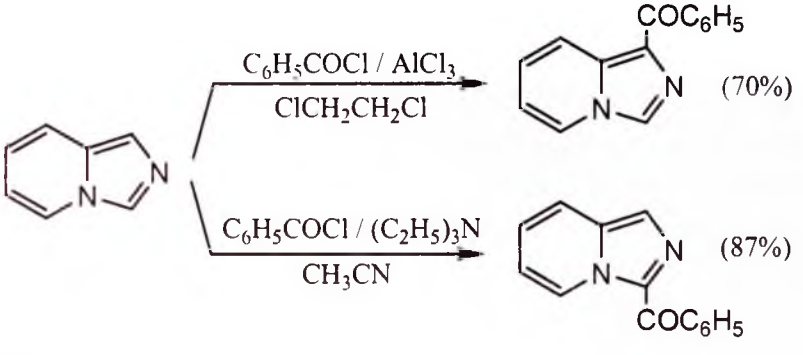
• *2-Azainđolizin*

Các phản ứng formyl hoá, axetyl hoá, nitro hoá ,... đều xảy ra ở C^1, tức là ở vòng imiđazole. Thí dụ:



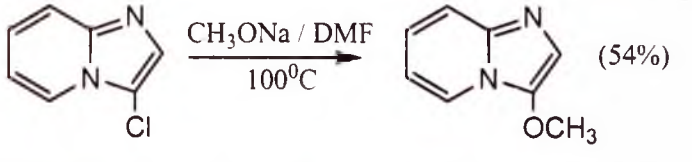
Nếu vị trí C^1 đã bị chiếm, phản ứng sẽ xảy ra ở C^3.

Đáng chú ý là phản ứng benzoyl hoá có thể xảy ra ở C^3 hoặc C^1, tuỳ thuộc vào điều kiện thực hiện phản ứng. Benzoyl hoá trong những điều kiện bình thường sinh ra dẫn xuất 1-benzoyl, còn nếu benzoyl hoá có mặt trietylamin sẽ thu được dẫn xuất 3-benzoyl:



c) *Phản ứng thế nucleophin*

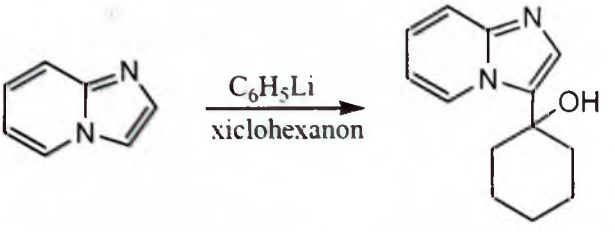
Nguyên tử clo trong vòng azainđolizin có thể bị thay thế khi có tác dụng của các tác nhân nucleophin mà không đòi hỏi phải có mặt nhóm thế hút electron. Thí dụ:



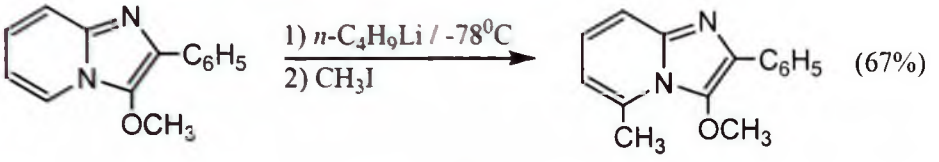
5-Cloro-6-azainđolizin và 7-cloro-8-azainđolizin cũng tham gia phản ứng thế nucleophin khi có tác dụng của $HO^{(-)}$, $CH_3O^{(-)}$,...

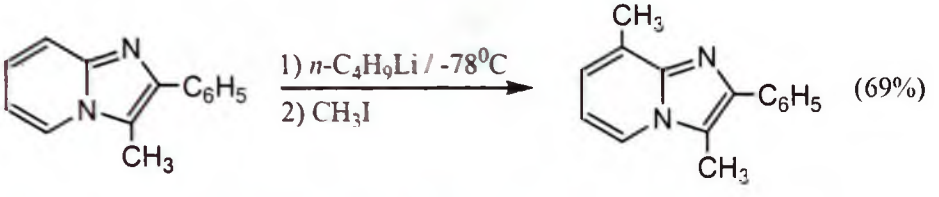
d) *Phản ứng tạo thành và chuyển hoá dẫn xuất C-lithio*

Lithio hoá 1-azainđolizin xảy ra ở C^3, sản phẩm C-lithio sinh ra thường được chuyển hoá ngay. Thí dụ:

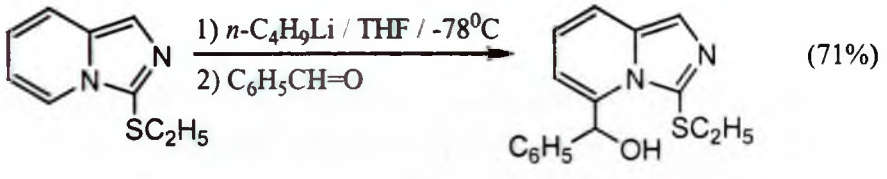


Nếu C^3 đã bị chiếm bởi nhóm thế, phản ứng sẽ xảy ra ở C^5 hoặc C^8 tuỳ thuộc bản chất nhóm thế sẵn có trong vòng. Thí dụ:





Lithio hoá 2-azainđolizin bằng phenyllithi hoặc *n*-butyllithi đều xảy ra ở C^3, song khi lithi hoá 3-etylsunfanyl-2-azainđolizin phản ứng sẽ xảy ra ở C^5, như sơ đồ phản ứng sau:



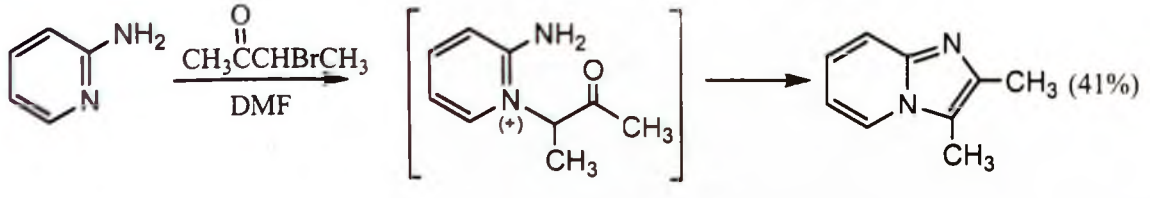
Nhóm etylsunfanyl ở sản phẩm có thể bị khử đi bằng H_2/Ni Raney.

10.3.2.2 Tổng hợp vòng azainđolizin

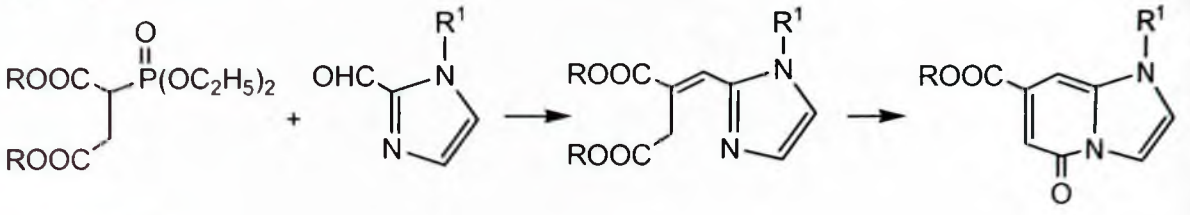
a) *1-Azainđolizin*

Để tổng hợp vòng 1-azainđolizin, người ta có thể đi từ dẫn xuất của piriđin rồi tạo thêm vòng imiđazole, hoặc đi từ dẫn xuất của imiđazole rồi tạo thêm vòng piriđin.

Theo hướng thứ nhất, cho 2-aminopiriđin tác dụng với α-halo xeton hoặc α-halo este. Thí dụ:

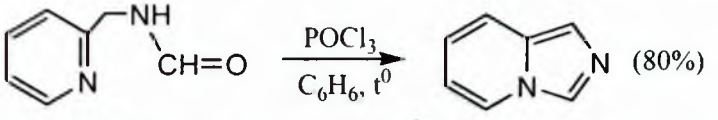


Theo hướng thứ hai, có thể dẫn ra đây thí dụ về thực hiện phản ứng *Horner- Wittig* rồi đóng vòng như sau:

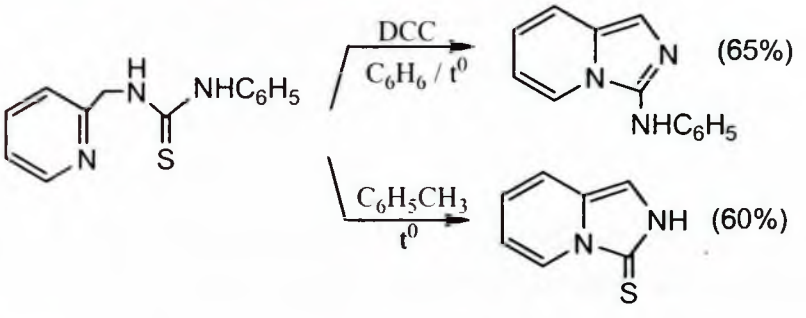


b) *2-Azaindolizin*

2-Azaindolizin được tổng hợp bằng cách đóng vòng 2-(*N*-axylaminometyl)piriđin. Thí dụ:

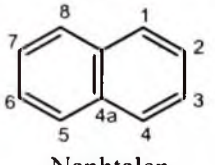


Theo nguyên tắc của phương pháp này, người ta có thể tổng hợp các dẫn xuất như 3-amino-, 3-oxo-, 3-thioxo-,... của 2-azaindolizin. Thí dụ:

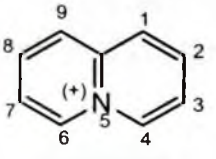


10.3.3 Ion quinolizini

Khi thay thế nguyên tử C^{4a} trong phân tử naphtalen bằng $=N^{(+)}$ (gọi là *azonia*) ta được *ion quinolizini*. Mặc dù có công thức cấu tạo tương tự nhau và đều là hệ vòng thơm, ion quinolizini được đánh số không giống ở naphtalen:

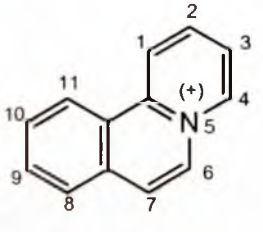


Naphtalen

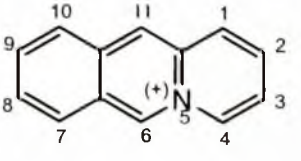


Quinolizini

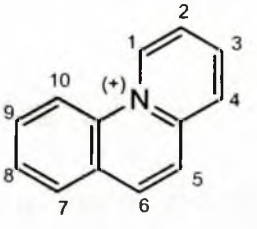
Ion quinolizini có ba dẫn xuất monobenzo- cũng biểu hiện tính thơm. Công thức cấu tạo của chúng và cách đánh số tương ứng như sau:



Benzo[*a*]quinolizini

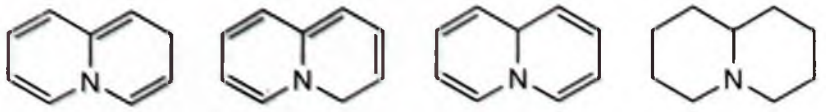


Benzo[*b*]quinolizini



Benzo[*c*]quinolizini

Quinolizin là những dạng khử không hoàn toàn, còn *quinoliziđin* là dạng bão hoà của quinolizini:



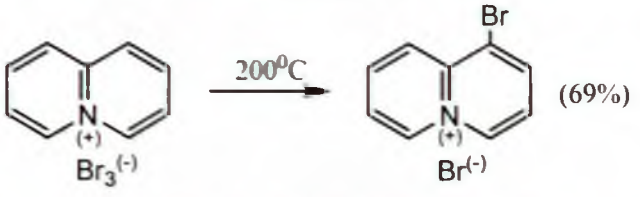
10.3.3.1 Phản ứng của ion quinolizini

Nhìn chung các muối quinolizini còn giữ lại nhiều tính chất của muối piriđini, như tương đối bền đối với tác nhân electrophin, song dễ tác dụng với tác nhân nucleophin. Hệ thống vòng dễ bị mở ra bởi tác nhân nucleophin để tạo thành dẫn xuất thế ở vị trí 2 của piriđin.

a) *Phản ứng của các tác nhân electrophin*

Quinolizini bromua kết hợp với brom tạo thành muối quinolizini perbromua. Phản ứng này có tính thuận nghịch vì khi xử lí muối perbromua với dung môi axeton sẽ tái tạo muối bromua ban đầu.

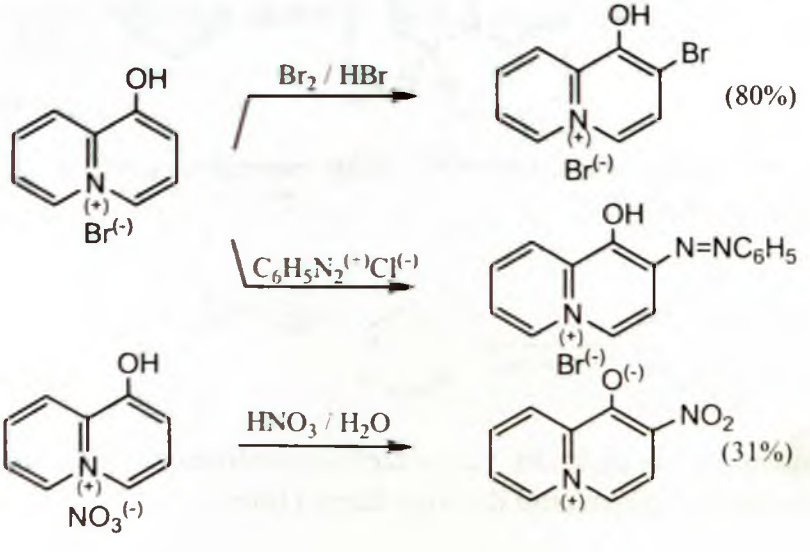
Khi đun nóng muối perbromua tới 200°C sẽ thu được 1-bromoquinolizini bromua:



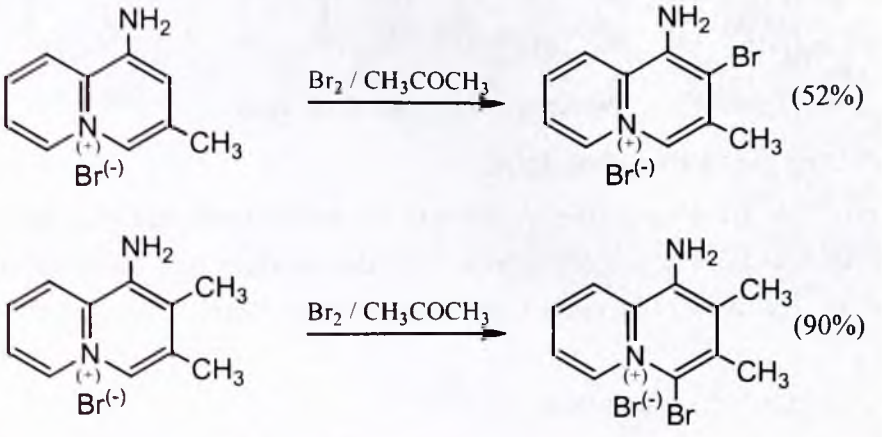
Xét theo nhiệt độ của phản ứng có thể dự đoán rằng phản ứng theo cơ chế gốc, song theo hướng của phản ứng lại có thể cho rằng phản ứng theo cơ chế electrophin.

Do sự phản hoạt hoá mạnh của $=N^{(+)}$, các phản ứng thế electrophin bình thường chỉ xảy ra khi trong vòng có nhóm thế đẩy electron mạnh, như OH, NH_2,...

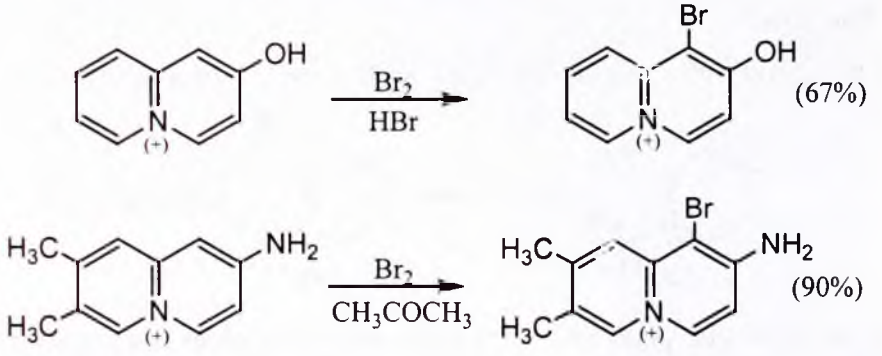
1-Hiđroxiquinolizini có thể tham gia các phản ứng như brom hoá, nitro hoá và thậm chí azo hoá; tất cả đều xảy ra ở vị trí 2:



Tương tự nhóm hiđroxi, nhóm amino ở vị trí 1 cũng định hướng brom hoá vào vị trí 2 ; nếu vị trí 2 đã bị chiếm thì phản ứng sẽ xảy ra ở vị trí 4.

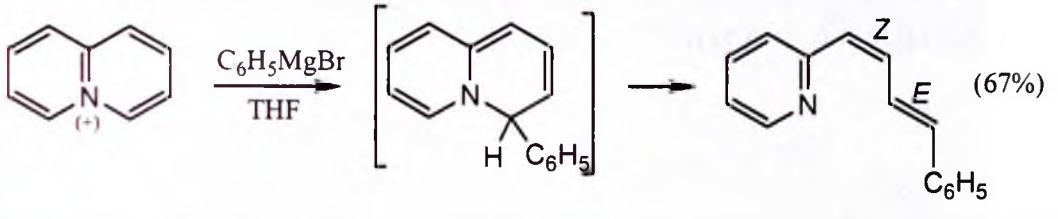


Khi nhóm hiđroxi hoặc nhóm amino nằm ở vị trí 2, phản ứng brom hoá đều xảy ra ở vị trí 1. Thí dụ:

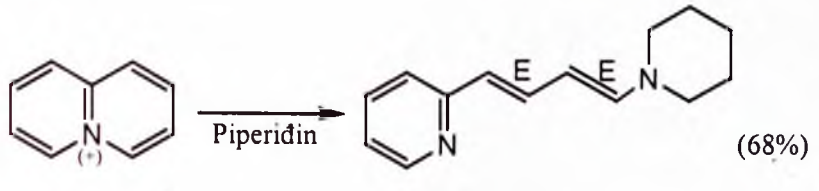


b) *Phản ứng với tác nhân nucleophin*

Tác dụng của các tác nhân nucleophin thường khởi đầu bằng một phản ứng cộng nucleophin vào vị trí 4, tiếp sau là giai đoạn mở vòng tạo thành dẫn xuất thế ở vị trí 2 của piriđin. Thí dụ: phản ứng với hợp chất cơ magie:



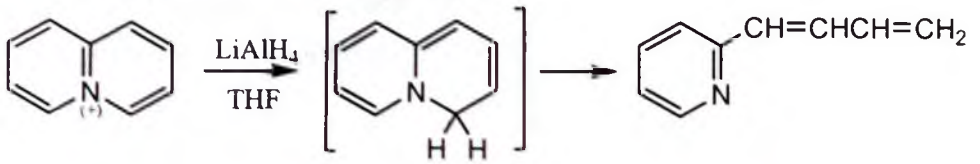
Phản ứng mở vòng ion quinolizini bằng piperiđin sinh ra 1-piperiđinyl-4-(2-piriđyl)butađien với cấu hình *E,E*:



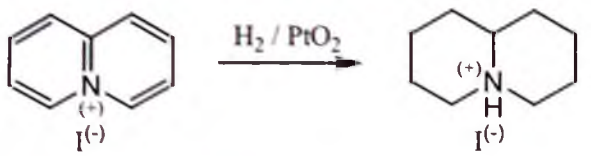
Phản ứng tương tự của piperiđin với benzo[*b*]quinolizini đạt hiệu suất 76%, còn hiệu suất phản ứng của benzo[*c*]quinolizini đạt toàn lượng (100%).

c) Phản ứng khử

Lithi nhôm hiđrua khử ion quinolizini thành 1-(2-piriđyl)buta-1,3-đien:



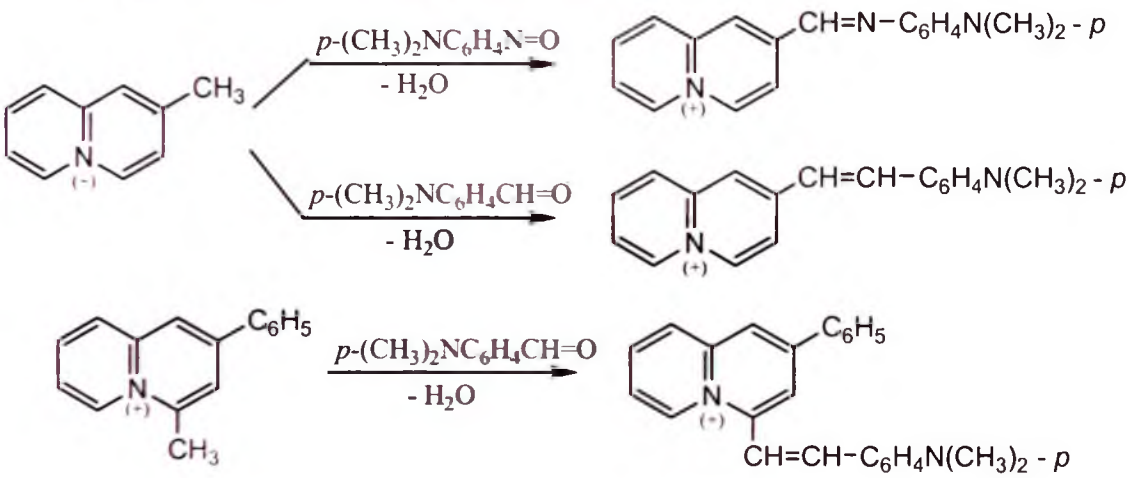
Nếu khử bằng natri bohiđrua sinh ra hỗn hợp sản phẩm tetrahiđro- và hexahiđro-, còn nếu hiđrogen hoá trên platin oxit sẽ được muối của quinoliziđin:



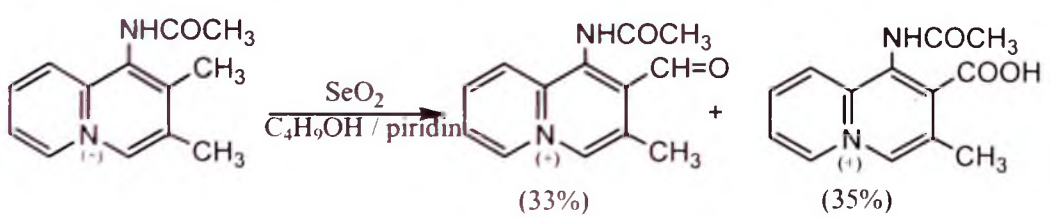
10.3.3.2 Phản ứng của một số nhóm thế

a) Nhóm metyl

Nhóm metyl ở các vị trí α hoặc γ đối với $=N^{(+)}$ của ion quinolizini có tính axit nên dễ dàng tham gia các phản ứng ngưng tụ nhờ chất xúc tác bazơ. Thí dụ:



Nhóm metyl hoạt động cũng có thể bị oxi hoá bởi SeO_2 sinh ra hỗn hợp gồm anđehit và axit tương ứng. Thí dụ:

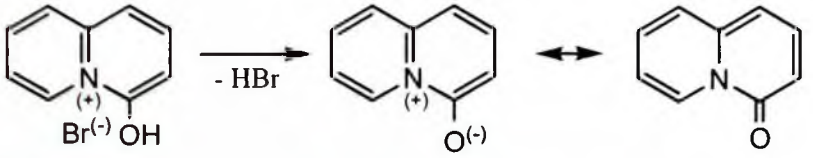


b) Nhóm hiđroxi

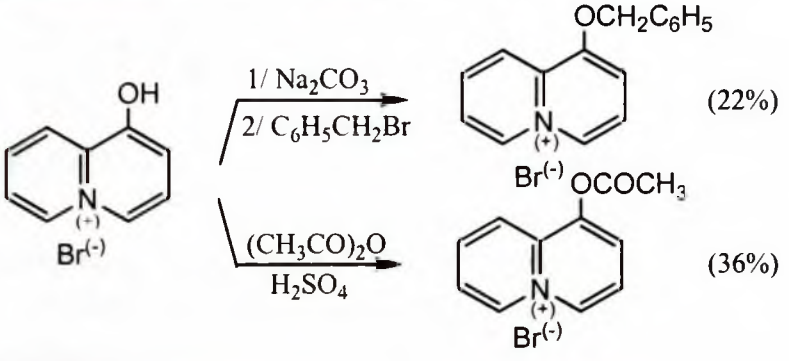
Tất cả bốn hiđroxiquinolizini bromua đều có tính axit. Xác định pK_a bằng phương pháp phổ cho các giá trị như sau:

Hợp chất :	1-Hiđroxi	2-Hiđroxi	3-Hiđroxi	4-Hiđroxi
pK_a :	5,03 ± 0,69	4,14 ± 0,66	5,06 ± 0,47	< 2

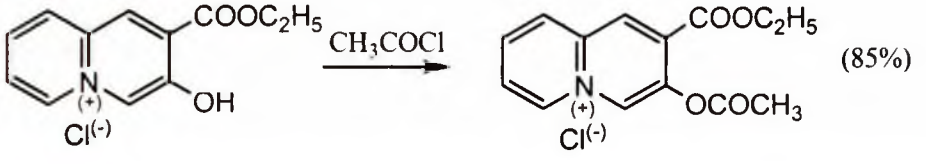
Như vậy nhóm hiđroxi ở vị trí 2 (γ đối với $=N^{(+)}$) có tính axit mạnh hơn ở các vị trí 1 và 3 (β đối với $=N^{(+)}$). Nhóm hiđroxi ở vị trí 4 có tính axit mạnh đến mức phân tử có thể loại đi HBr:



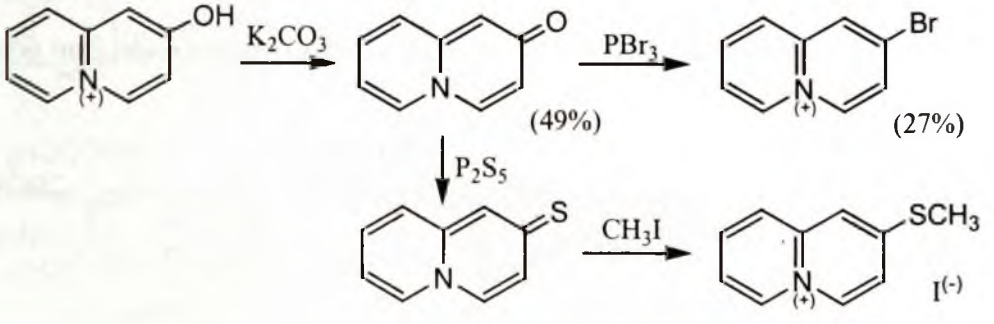
Ion 1-hiđroxiquinolizini có thể bị benzyl hoá hoặc axetyl hoá:



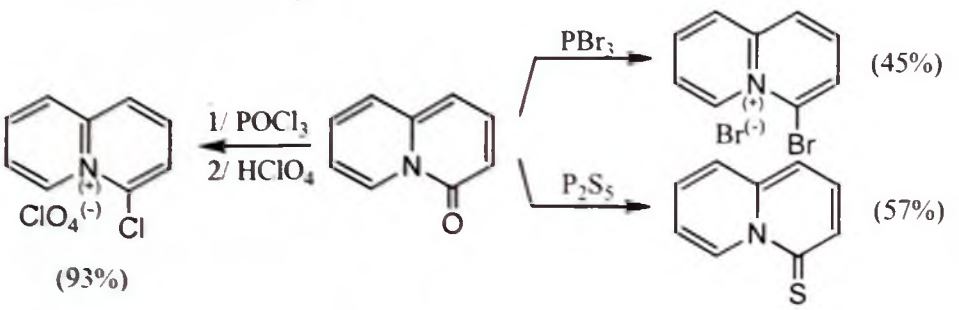
Ion 2-etoxicacbonyl-3-hiđroxiquinolizini tham gia phản ứng axetyl hoá một cách bình thường với axetyl clorua:



Tác dụng của K_2CO_3 có thể chuyển hoá ion 2-hiđroxiquinolizini thành quinolizin-2-on; sản phẩm này tác dụng với PBr_3 cho ion 2-bromoquinolizini, với P_2S_5 cho quinolizin-2-thion khó tinh chế song dễ chuyển hoá thành 2-metylsunfanylquinolizini iođua nhờ tác dụng của metyl iođua:



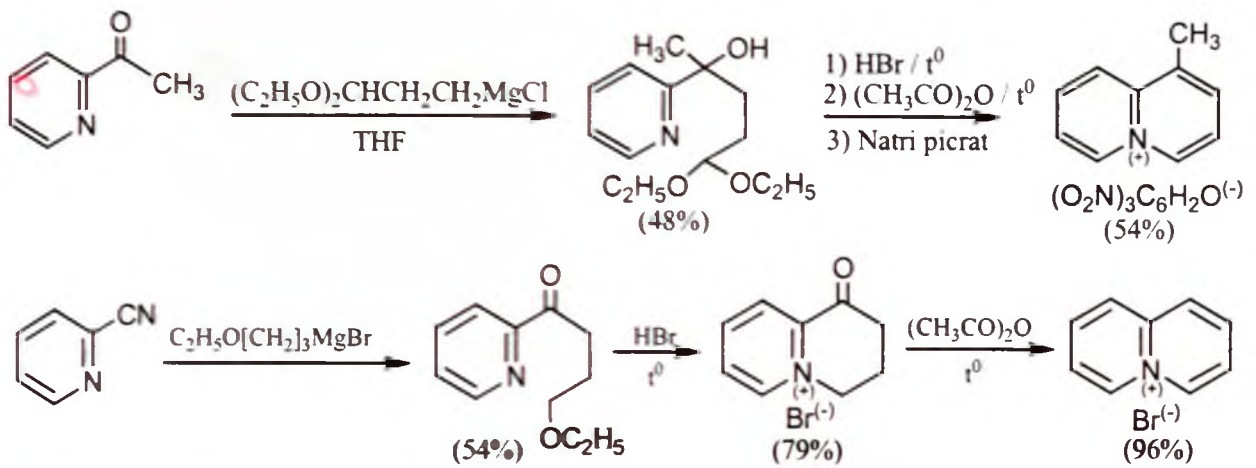
Quinolizini-4-on được chuyển hoá thuận tiện thành 4-cloroquinolizini perclorat, 4-bromoquinolizini bromua và quinolizin-4-thion:



10.3.3.3 Tổng hợp muối quinolizini

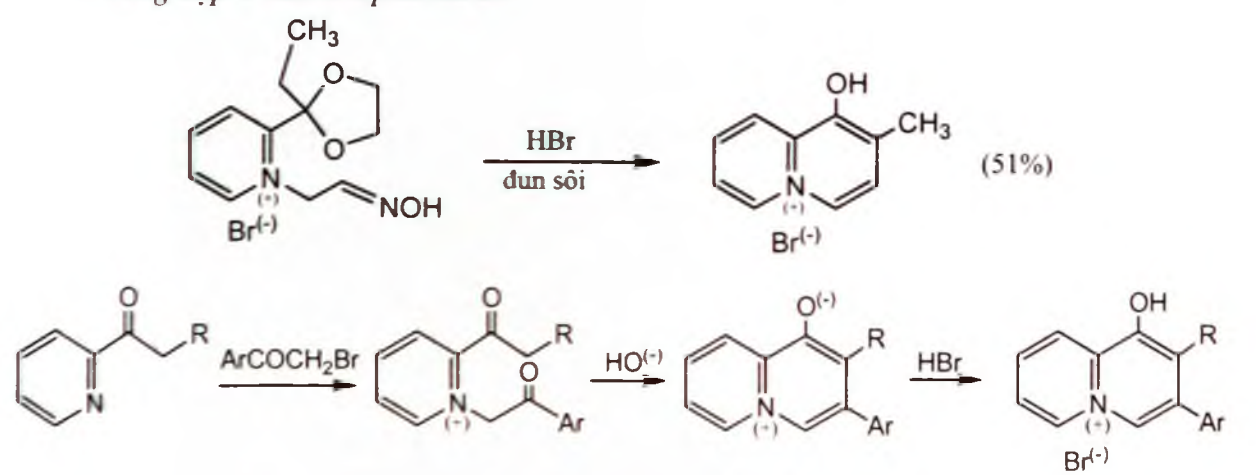
Có nhiều phương pháp tổng hợp muối quinolizini, đa số xuất phát từ chất đầu là dẫn xuất ở vị trí α của piriđin chứa nhóm chức xeton hoặc nitrin hoặc este.

a) *Tổng hợp đóng vòng tạo liên kết C^4–N^5*



b) *Tổng hợp đóng vòng tạo liên kết C^2–C^3*

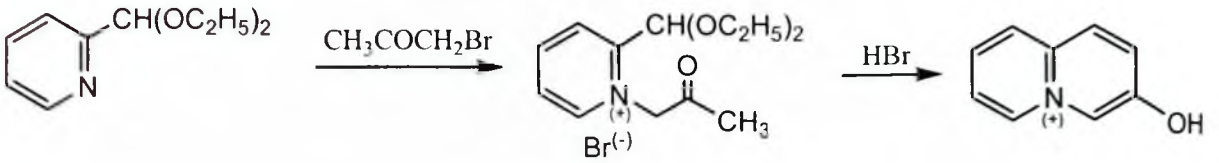
• *Tổng hợp 1-hiđroxiquinolizini:*



Hiệu suất của quá trình tổng hợp phụ thuộc vào bản chất của R và Ar. Thí dụ:

R :	H	H	H	CH_3	CH_3CH_2	CH_3CH_2
Ar :	C_6H_5	*p*-$CH_3OC_6H_4$	*p*-$NO_2C_6H_4$	C_6H_5	C_6H_5	*p*-BrC_6H_4
HS, %:	80	76	85	47	84	88

• *Tổng hợp 3-hiđroxiquinolizini:*



(80%) (96%)

10.3.3.4 Khái niệm về ion azaquinolizini

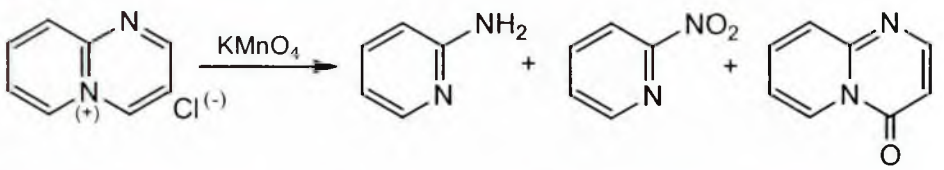
Về lý thuyết, có thể có bốn hệ ion azaquinolizini, chúng được coi là những ion piriđo[1,2]điazini:

1-Azaquinolizini 2-Azaquinolizini 3-Azaquinolizini 4-Azaquinolizini

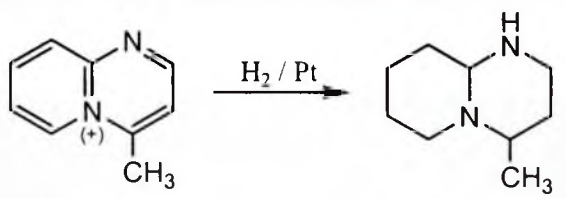
Ba hệ 1-, 2- và 4-azaquinolizini đã được nghiên cứu.

a) *1-Azaquinolizini*

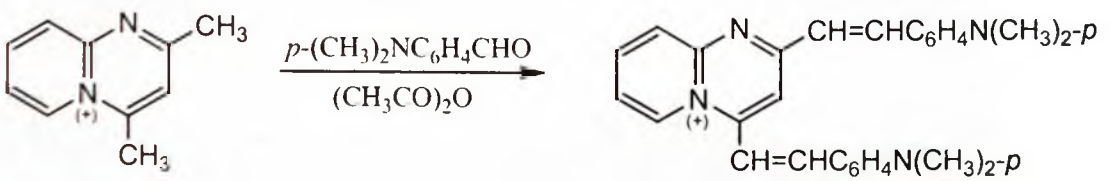
Oxi hoá 1-azaquinolizini clorua cho hỗn hợp ba sản phẩm là 2-aminopiriđin, 2-nitropiriđin và 1-azaquinolizin-4-on:



Hiđrogen hoá 1-azaquinolizini tạo thành 1-azaquinoliziđin. Thí dụ:

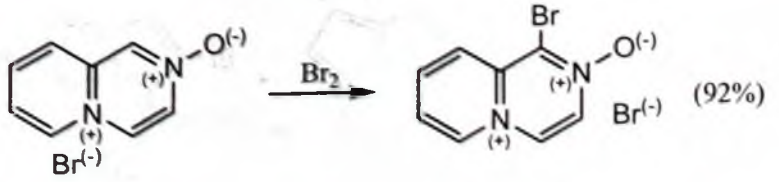


Các nhóm metyl ở vị trí α hoặc γ đối với $=N^{(+)}$ đều hoạt động và tham gia phản ứng với *p*-đimetylaminobenzanđehit:

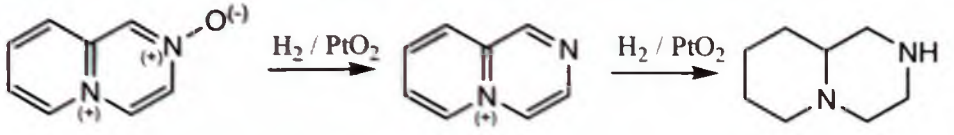


b) *2-Azaquinolizini*

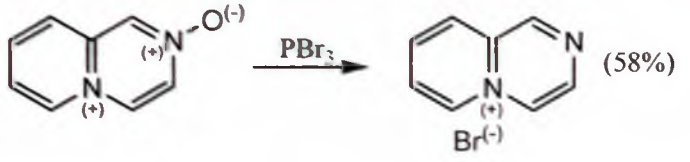
2-Azaquinolizini *N*-oxit tác dụng với brom sinh ra dẫn xuất 1-bromo với hiệu suất cao. Trái lại 2-azaquinolizini và 1-metyl-2-azaquinolizini *N*-oxit lại không tham gia brom hoá. Điều đó nói lên ảnh hưởng của nhóm $N^{(+)}O^{(-)}$, và vị trí 1 trong *N*-oxit có khả năng phản ứng cao đặc biệt:



Phản ứng khử 2-azaquinolizini *N*-oxit bằng hiđrogen trên platin oxit sinh ra 2-azaquinolizini. Có thể khử hoàn toàn để thu được 2-azaquinoliziđin:

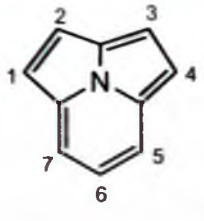


Phương pháp có hiệu quả hơn nhằm chuyển hoá 2-azaquinolizini *N*-oxit thành 2-azaquinolizini bromua là đem đun hồi lưu với phospho tribromua:

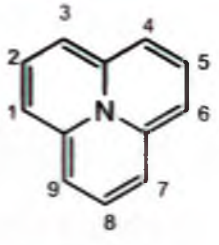


10.3.4 Xiclazin

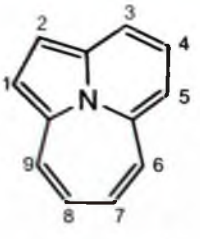
Xiclazin là những phân tử trixiclic dung hợp chứa một nguyên tử nitrogen ở trung tâm chung cho cả ba vòng và một hệ liên kết π luân phiên của chu vi phân tử. Tên của các xiclazin phân biệt nhau bằng các con số trong dấu móc vuông. Những con số này nói lên số nguyên tử cacbon của riêng từng vòng thành phần và nằm ở chu vi của hệ trixiclic:



[3.2.2]Xiclazin



[3.3.3]Xiclazin

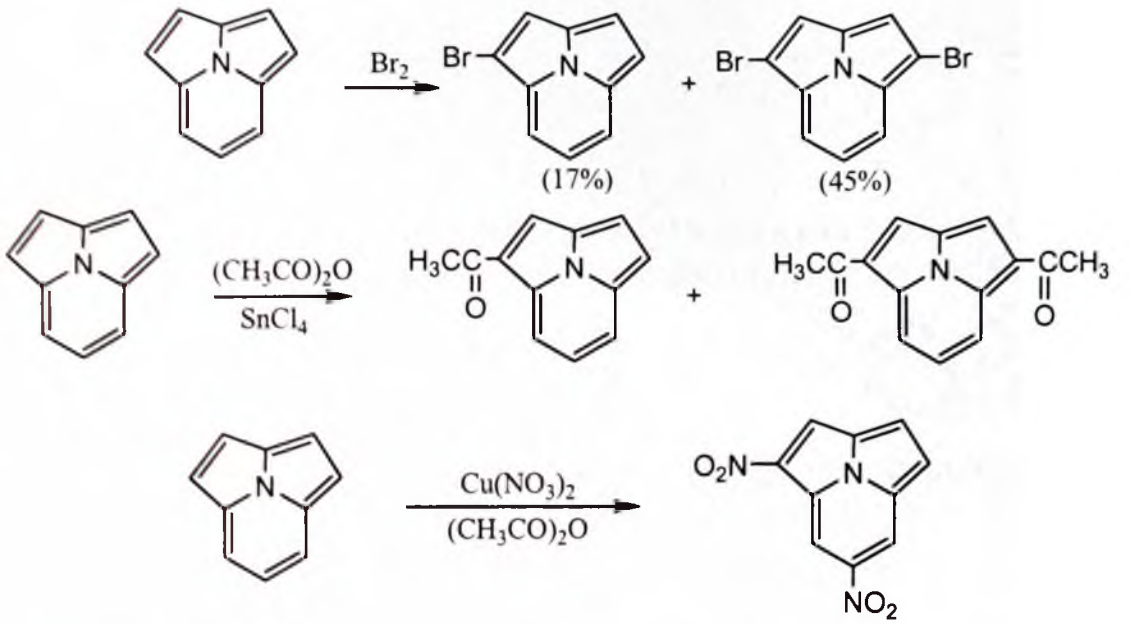


[4.3.2]Xiclazin

Cách gọi tên khác, ít dùng hơn nhiều, là lấy hệ dung hợp giữa hai dị vòng như indolizin, quinolizin,... làm nền rồi gọi tên theo danh pháp dung hợp. Chẳng hạn, [3.2.2]xiclazin còn có tên là piriđo[2,1,5-*cd*]indolizin, [3.3.3]xiclazin còn có tên là piriđo[2,1,6-*de*]quinolizin.

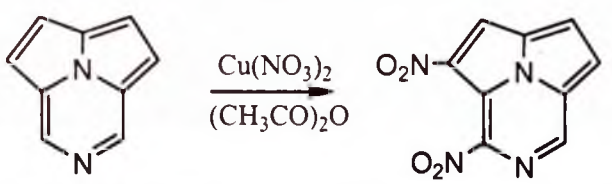
10.3.4.1 [3.2.2]Xiclazin

[3.2.2]Xiclazin là một hệ thơm bền vững với 10 electron π trong một hệ thống vòng như kiểu [10]annulen. Vì vậy, [3.2.2]xiclazin tham gia phản ứng thế electrophin một cách êm dịu và đạt hiệu suất tốt. Hướng tấn công của tác nhân electrophin thường là vị trí 1, sau đến vị trí 4. Thí dụ:



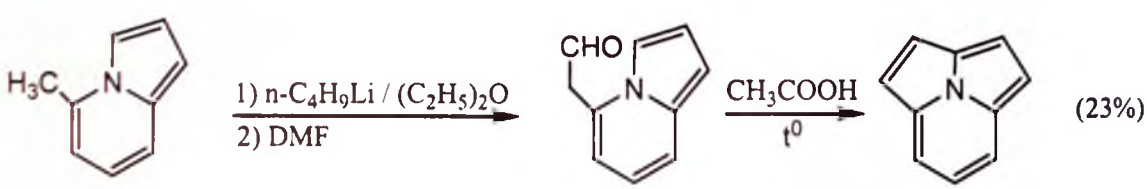
Phản ứng formyl hóa *Vilsmeier* xảy ra với [3.2.2]xiclazin cho dẫn xuất 1-formyl đạt hiệu suất chỉ 15%.

6-Aza[3.2.2]xiclazin cũng tham gia phản ứng thế electrophin, song khả năng phản ứng kém nhiều so với [3.2.2]xiclazin: hoặc là không phản ứng (formyl hoá, axetyl hoá,..) hoặc là có phản ứng, song hiệu suất rất thấp (brom hoá cho dẫn xuất 1-bromo và dẫn xuất 1,4-đibromo, nitro hoá cho dẫn xuất 1,7-đinitro với hiệu suất chỉ 2%...). Thí dụ:



6-Aza[3.2.2]xiclazin 1,7-Đinitro-6-aza[3.2.2]xiclazin

Có thể điều chế [3.2.2]xiclazin từ inđolizin bằng phản ứng đóng vòng, như thí dụ dưới đây:

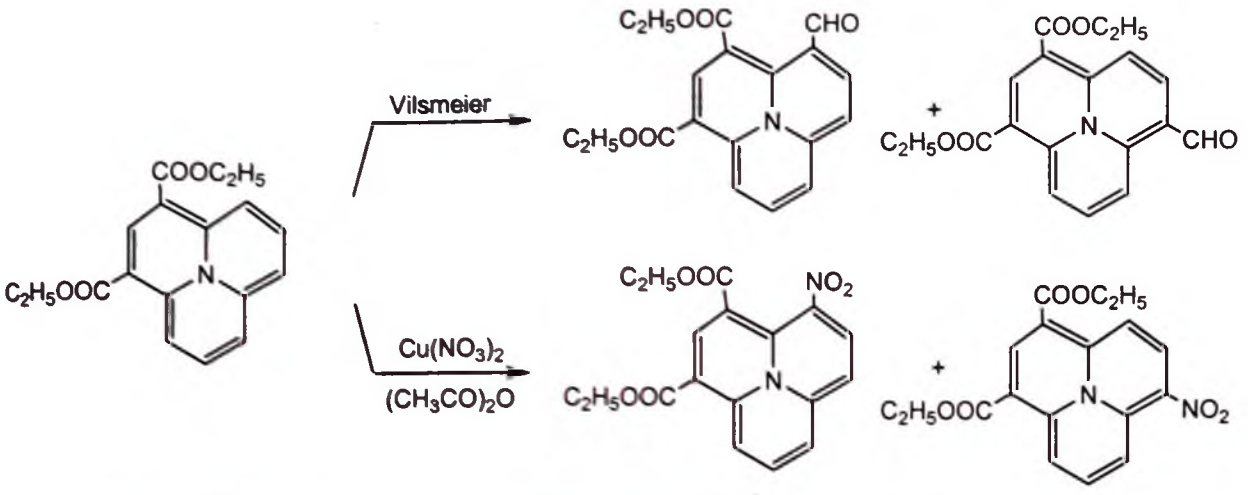


10.3.4.2 [3.3.3]Xiclazin

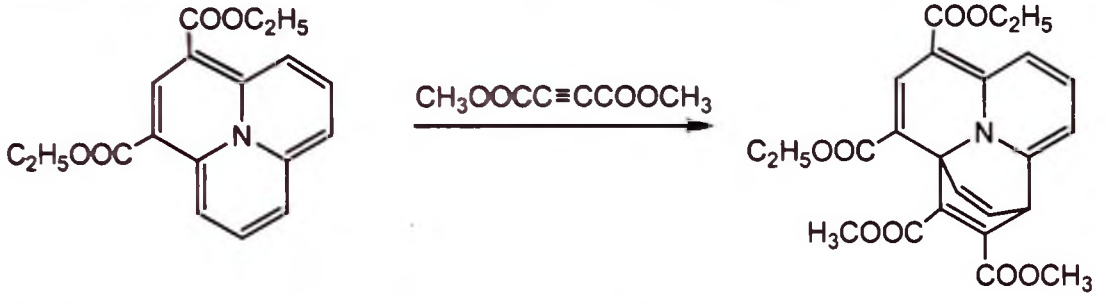
Khác với [2.2.2]xiclazin, [3.3.3]xiclazin không thoả mãn đầy đủ điều kiện cấu trúc của vòng thơm và không bền.

[3.3.3]Xiclazin 1-monoeste bền hơn, song phản ứng với tác nhân electrophin dẫn tới sản phẩm nhựa, trừ phản ứng *Vilsmeier* tạo ra dẫn xuất 3-formyl.

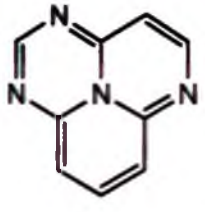
Phản ứng thế electrophin của 1,3-đieste xảy ra ở vị trí 4 và/hoặc vị trí 6. Thí dụ:



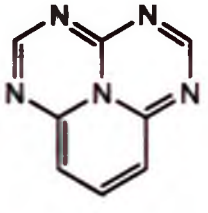
Ngoài phản ứng thế, [3.3.3]xiclazin còn tham gia phản ứng cộng-đóng vòng *Diels-Alder*. Chẳng hạn đietyl [3.3.3]xiclazin-1,3-đicacboxylat tác dụng với đimetyl axetilenđicacboxylat trong benzen đun sôi theo sơ đồ phản ứng sau:



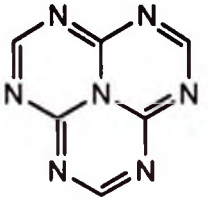
Người ta đã biết khá nhiều aza[3.3.3]xiclazin. Thí dụ:



1,3,6-Triaza[3.3.3]xiclazin



1,3,4,6-Tetraaza[3.3.3]xiclazin



1,3,4,6,7,9-Hexaaza[3.3.3]xiclazin

Brom hóa 1,3,6-triaza[3.3.3]xiclazin xảy ra ưu tiên ở vị trí 4, xa hơn nữa là các vị trí 7 và 9. Brom hoá 1,3,4,6-tetraaza[3.3.3]xiclazin xảy ra ở vị trí 8. Hexaaza[3.3.3]xiclazin là hợp chất rất bền.

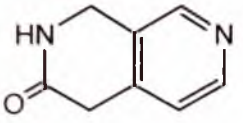
Việc tổng hợp [3.3.3]xiclazin thường gặp khó khăn, chủ yếu vì các hợp chất này kém bền. Bản thân [3.3.3]xiclazin đã được tổng hợp từ 4-cloroquinolizini perclorat.

10.4 DẪN XUẤT CỦA HỆ DUNG HỢP GIỮA HAI DỊ VÒNG CHỨA NITROGEN TRONG THIÊN NHIÊN VÀ/HOẶC CÓ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

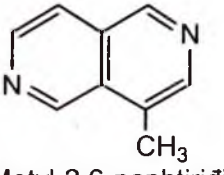
10.4.1 Hệ dung hợp giữa hai azin. Pteriđin

10.4.1.1 Piriđopiriđin

Trong khi vòng piriđin có mặt trong nhiều ankaloit, thì sự kết hợp hai vòng piriđin dưới dạng naphtiriđin lại ít gặp trong thiên nhiên. Ankaloit jasminin được phân lập từ *Jasminium* chính là một dẫn xuất của 2,7-naphtiriđin, còn 4-metyl-2,6-naphtiriđin được tìm thấy ở *Antirrhinum majus* và *aronticus* là một thí dụ khác.

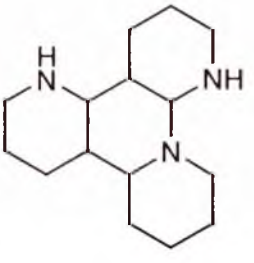


Jasminin

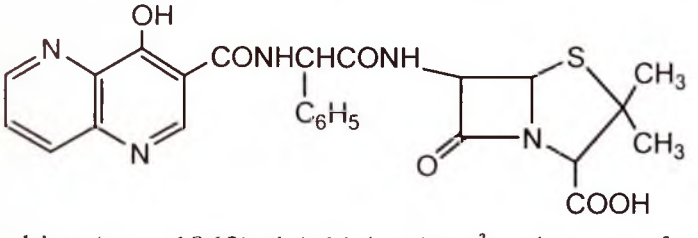


4-Metyl-2,6-naphtiriđin

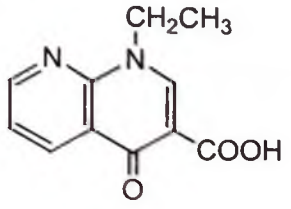
Một số ankaloit phân lập từ *Haloxylon salicornicum* có bộ khung cơ bản gồm 4 vòng dung hợp, mà ta có thể coi là dẫn xuất của 1,8-naphtiriđin:



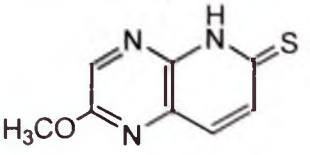
Còn chất kháng sinh naphtiriđomicin phân lập từ *Streptomyces lusitanus* cũng như chất kháng sinh apalcilin đều có thể được coi là những dẫn xuất của 1,5-naphtiriđin:



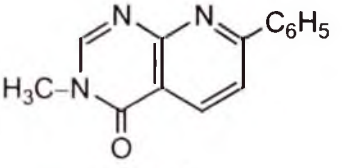
Từ sau khi phát hiện (năm 1962) tính kháng khuẩn rất mạnh của axit naliđixic – một dẫn xuất của 1,8-naphtiriđin, đã có nhiều công trình nghiên cứu hoạt tính sinh học của các hợp chất dẫn xuất của 1,5-, 1,6-, 1,7- và 1,8-naphtiriđin. Có những chất biểu hiện hoạt tính trị sốt rét tương tự như thuốc cloroquin, những chất khác lại kháng lao, trị khuẩn kiết lị, ức chế sự tiết axit ở dạ dày, trừ sâu, v.v...



Axit nalidixic

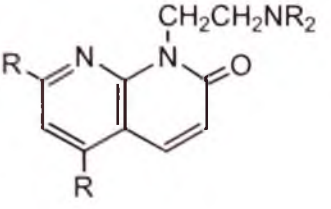


(kháng lao)



(trừ sâu)

(hạ huyết áp)



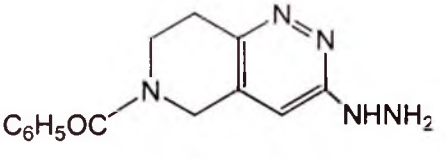
(ức chế sự tiết axit trong dạ dày)

10.4.1.2 Piridodiazin

Hầu như không tìm thấy các piridodiazin trong thiên nhiên (trừ một số ít chất trong vi khuẩn), song các piridodiazin tổng hợp được có những hoạt tính đáng quan tâm, được ứng dụng trong thực tiễn.

• 8-Cloro-5-hidrazino- và 5-cloro-8-hidrazinopirido[2,3-*d*]piridazin là những hợp chất làm giảm huyết áp, trong khi đó các dẫn xuất điankoxi- lại có hoạt tính chống co giật. Endralazin, một pirido[4,3-*c*]piridazin là một thuốc hạ huyết áp rất mạnh:

8-Cloro-5-hidrazinopirido[2,3-*d*]pizidazin

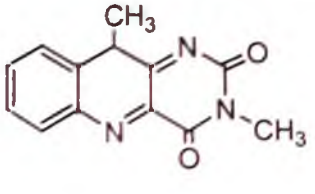


Endralazin

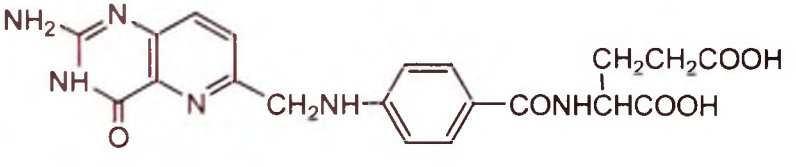
Chất 1,4-đimorpholino-7-phenylpirido[3,4-*d*]piridazin là thuốc lợi tiểu có tên riêng là DS-511.

Nếu chỉ xét về hoạt tính sinh học thì một số piridopiridazin có hoạt tính kháng khuẩn, sát trùng, kháng lao, hạ sốt, kháng viêm, chống dị ứng, chống trầm cảm và giãn cơ; một số khác lại là những chất diệt nấm, diệt kí sinh trùng và kích thích tăng trưởng.

• Trong dãy các piridopirimidin, người ta đã tổng hợp được nhiều dẫn xuất đeaza- của các pteridin và flavin thiên nhiên. Chẳng hạn, 10-đeazaflavin và axit 8-đeazafolic:

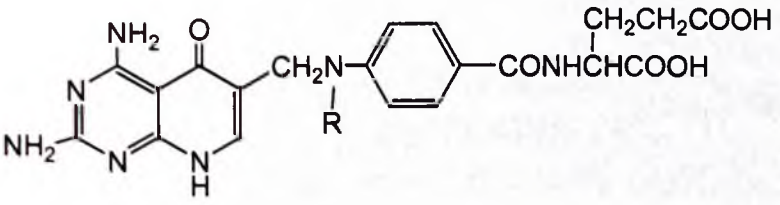


10-Đeazaflavin

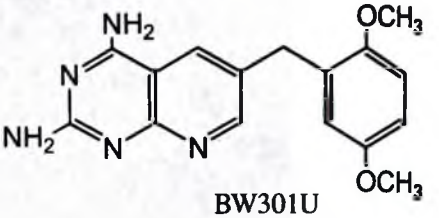


Axit 8-đeazafolic

Các chất tương đồng 5-đeaza-5-oxo- của các thuốc chống ung thư aminopterin, metotrexat, BW301U ... cũng đã được tổng hợp:

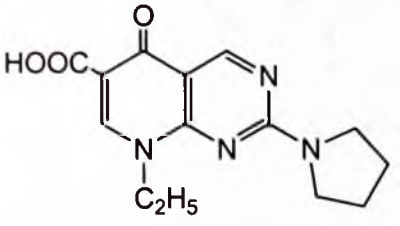


R=H; Chất tương đồng của aminopterin
R=CH_3; Chất tương đồng của metotrexat

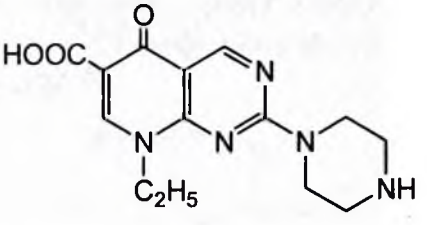


BW301U

Có ý nghĩa y học đáng kể nhất là một số chất tương tự axit nalidixic, cụ thể là các axit piromidic và pipemidic:



Axit piromidic



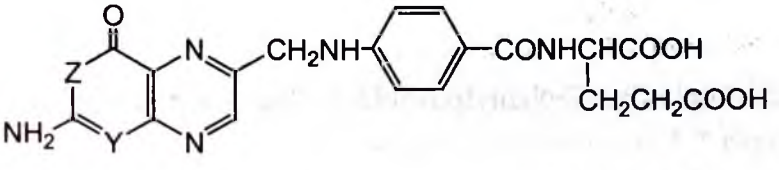
Axit pipemidic

Cả hai axit trên đều là những chất kháng khuẩn.

Xét về hoạt tính sinh học, nhiều dẫn xuất của piridopirimidin có hoạt tính kháng viêm, hạ sốt, chống trầm cảm, hạ huyết áp, kháng lao và nhiều dược tính khác. Một số dẫn xuất lại có hoạt tính trừ cỏ, trừ nấm, kích thích tăng trưởng thực vật, v.v...

• Đối với các piridopiridazin, người ta khai thác bằng cách tổng hợp các chất tương đồng 1-deaza- và 3-deaza- của các dẫn xuất thiên nhiên của pteridin và các dược phẩm chứa nhân pteridin.

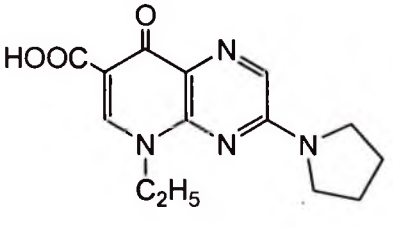
Chẳng hạn, người ta đã tổng hợp các axit 1-deazafolic, 3-deazafolic,...



Z = NH, Y = CH, Axit 1-deazafolic
Z = CH_2, Y = N, Axit 3-deazafolic

Các chất tương đồng 1-deaza- và 3-deaza- của thuốc chống ung thư metotrexat cũng đã được tổng hợp và nghiên cứu.

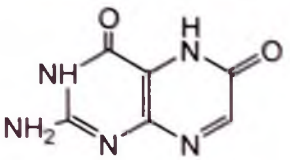
Lí thú là chất đồng phân của axit piromidic có công thức cấu tạo dưới đây cũng là một chất kháng khuẩn:

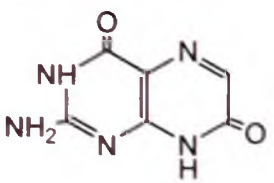


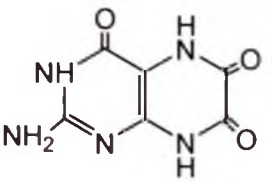
10.4.1.3 Điazinođiazin. Pteriđin

Các pteriđin có trong thiên nhiên phần lớn là những dẫn xuất của pterin và lumazin. Đó là những sắc tố, những coenzim tetrahiđrobiopterin và axit folic. Ngoài ra còn phải kể đến riboflavin, dẫn xuất của benzo[g]pteriđin.

• Một số **sắc tố màu** của cánh bươm bướm, mắt một số sâu bọ, da cá, da loài bò sát,... là những dẫn xuất của pterin như xantopterin, isoxantopterin, leucopterin,... Các hợp chất này đều phát huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại:

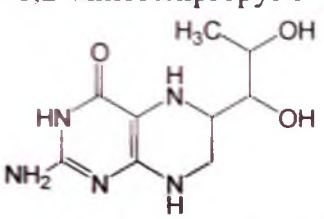

Xantopterin


Isoxantopterin

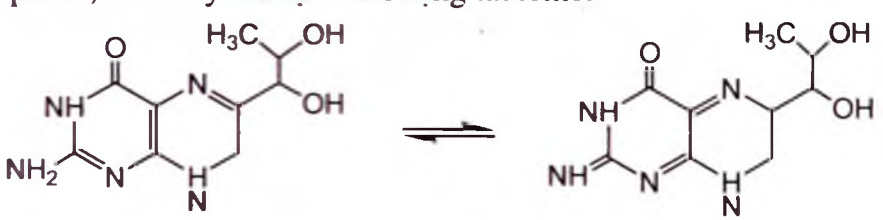

Leucopterin

Ngoài ba hợp chất trên, người ta còn tìm thấy trong thiên nhiên nhiều dẫn xuất khác của pterin và cả của lumazin như: đihiđroxantopterin (2-amino-7,8-đihiđropteriđin-4,6-đion); crisopterin (2-amino-7-metylpteriđin-4,6-đion); axit pterincacboxylic (axit pterin-6-cacboxylic); axit lumazincacboxylic (axit lumazin-6-cacboxylic); violapterin (pteriđin-2,4,7-trion); luciopterin (8-metylpteriđin-2,4,7-trion),v.v...

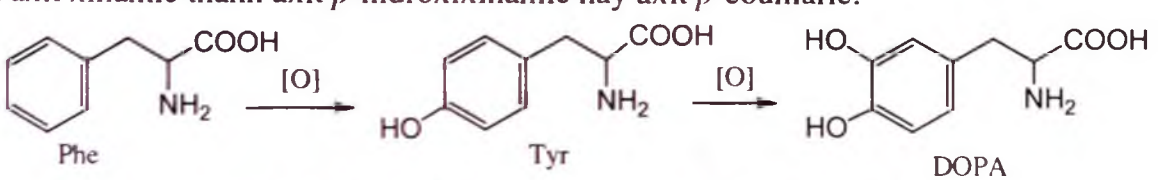
• **Tetrahiđrobiopterin** là một coenzim mà về cấu tạo là dẫn xuất của 5,6,7,8-tetrahiđrobiopterin và có nhóm thế 1,2-đihiđroxipropyl ở vị trí 6:

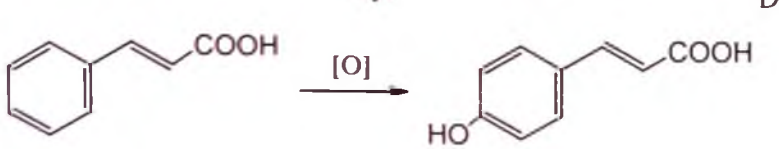


Đây là một coenzim oxi hoá-khử. Trong phản ứng sinh hoá học, nó bị oxi hoá thành 7,8-đihiđrobiopterin, chất này tồn tại ở hai dạng tautome:



Dạng quinoit tham gia vào các phản ứng hiđroxyl hoá vòng thơm như chuyển hoá phenylalanin thành tyrosin rồi thành 3,4-đihiđroxiphenylalanin hay DOPA, hoặc chuyển hoá axit xinamic thành axit *p*-hiđroxixinamic hay axit *p*-coumaric:


Phe Tyr DOPA

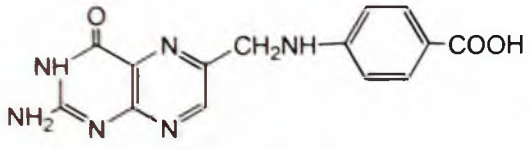


Các phản ứng trên được xúc tác bởi monoxigenaza.

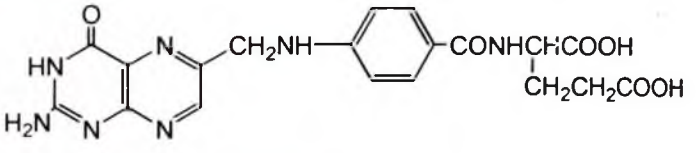
Sự thiếu hụt tetrahiđrobiopterin xảy ra ở những người mắc bệnh Parkinson.

• **Axit folic** hay axit pteroyl-L-glutamic (PGA, Vitamin Bc hay cofactor F) được chiết từ lá cây bina (spinach), có khả năng kích thích sự tăng trưởng của vi khuẩn *Streptococcus faecalis R* và một số vi khuẩn khác.

Đó là amit của axit pteroic với nhóm amino của axit L-glutamic:



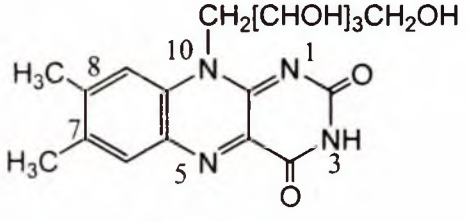
Axit pteroic



Axit folic

Vai trò sinh hoá học của axit folic chủ yếu là chuyển hoá một đơn vị cacbon (-CH_3, -CH=NH, -CH_2OH,...) từ một amino axit này sang một amino axit khác.

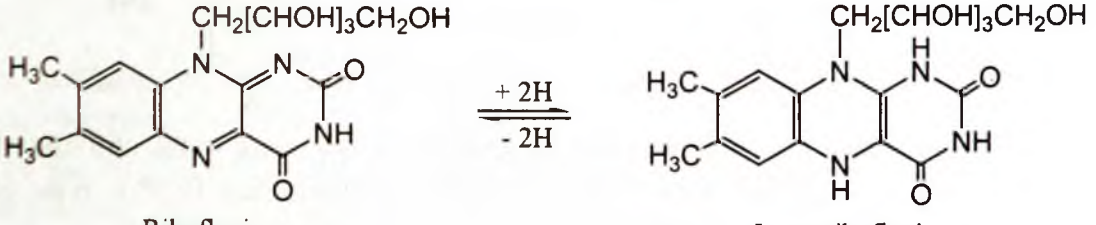
• **Riboflavin** hay **vitamin B_2** có trong men, thực vật, sữa, gan, trứng,.. Đó là một dẫn xuất thế ở ba vị trí 7, 8 và 10 của isoaloxazin – dạng tautome của aloxazin (một dẫn xuất của benzo[*g*]pteriđin):



Riboflavin

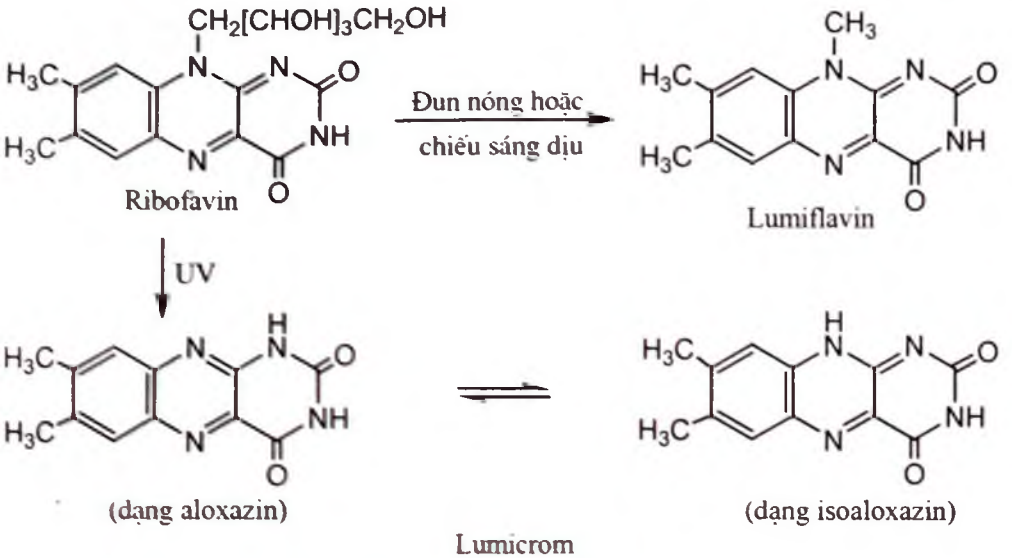
Các vị trí 7 và 8 của khung isoaloxazin đều có nhóm metyl, còn vị trí 10 có gốc của ribitol.

Riboflavin là hợp chất màu vàng da cam phát huỳnh quang, dạng khử của nó là dẫn xuất của 1,5-đihiđroisoaloxazin không có màu được gọi là leucoriboflavin:



Riboflavin Leucoriboflavin

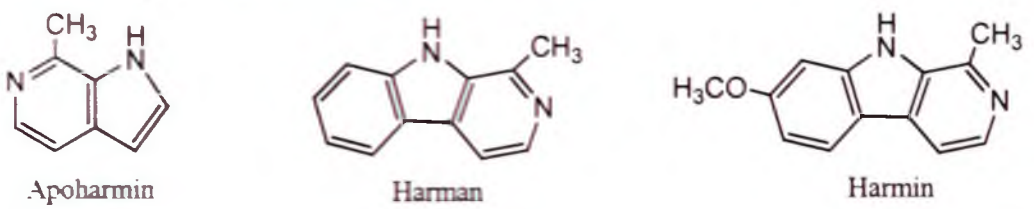
Riboflavin là hợp chất không bền, nhất là trong dung dịch. Nhiệt và ánh sáng, nhất là trong môi trường bazơ, chuyển hoá riboflavin thành lumiflavin không còn hoạt tính như riboflavin. Khi chiếu tia tử ngoại vào dung dịch riboflavin, nó bị chuyển hoá thành lumicrom cũng không còn hoạt tính sinh học nữa:



10.4.2 Hệ dung hợp giữa azin và pirole hoặc imiđazole. Purin

10.4.2.1 Pirolopiriđin, pirolođiazin và imiđazopiriđin

Có một số nhóm ankaloit chứa nhân pirolopiriđin hoặc nhân cacbolin. Tiêu biểu là nhóm harmala bao gồm apoharmin, harman và harmin:

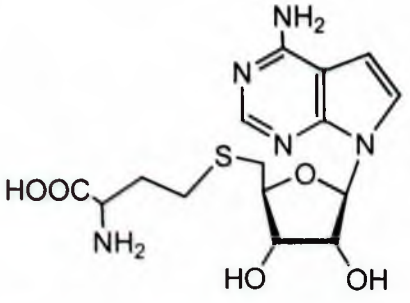


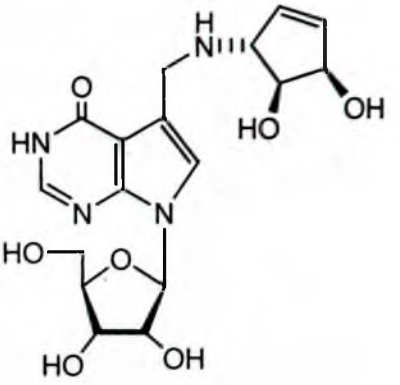
Các ankaloit an thần và chống tăng huyết áp thuộc nhóm reserpin đều chứa khung β-cacbolin.

Nhân pirolo[2,3-*d*]pirimiđin có trong thành phần cấu tạo của các chất kháng sinh thiên nhiên tubercidin, sangivamicin và toyocamicin :

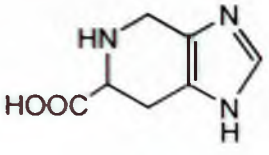
Các chất trên đều có tác dụng chống ung thư. Tubercidin được phân lập từ *S. tubercidius* hoặc *S. sparsogenes*, sangivamicin và toyocamicin từ *S. toyocaensis*.

Một số hợp chất thiên nhiên khác cũng chứa nhân pirolo[2,3-*d*]pirimiđin có công thức cấu tạo dưới đây:

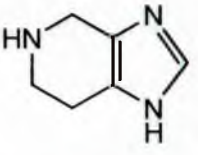




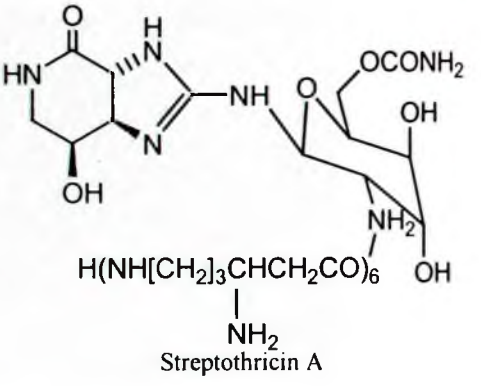
Nhân imiđazo[4,5-*c*]piriđin tuy ít gặp trong thiên nhiên, song có mặt trong cả thực vật lẫn động vật. Chẳng hạn, spinacin được phân lập từ lá cây bina (spinach) và từ tuyến da cũng như gan cá mập và một số loài lưỡng cư như *Acanthias vulgaris, Leptodactylus, pentadactylus, Salamandra maculosa*,... Sản phẩm đecacboxyl hoá spinacin là spinaceamin cũng có mặt song song với spinacin:



Spinacin



Spinaceamin



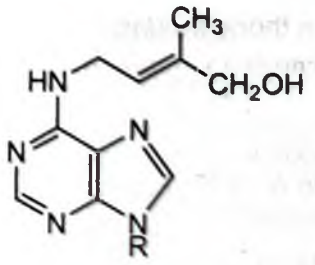
Streptothricin A

Một số hợp chất thiên nhiên khác cũng chứa nhân imiđazo[4,5-*c*]piriđin là các chất kháng sinh như streptothricin A, racemicin, citromicin,v.v...

10.4.2.2 Các metylpurin và ankaloit dãy purin

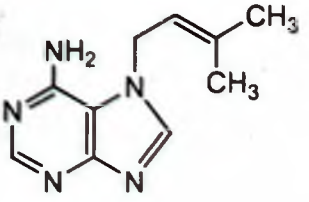
Trong nước tiểu có những lượng nhỏ 1- và 3-metylpurin, song 1-metylxantin là thành phần đáng kể hơn nhiều (khoảng 3,1 gam trong 1000 lít). 1,7-Đimetylxantin (paraxantin) là một chất lợi tiểu. 1,3-Đimetylxantin (theophilin) và 1,3,7-trimetylxantin (cafein) là những ankaloit có trong lá chè; đó là những thuốc lợi tiểu mạnh, theophilin còn là thuốc trị bệnh hen. 3,7-Đimetylxantin (theobromin) có trong quả cacao. Những thực vật có chứa các ankaloit trên là cafe (hạt cafe chứa 1-2% cafein dưới dạng phức với axit clorogenic) cacao, coca, chè,...

Những ankaloit khác chỉ chiếm thành phần rất nhỏ trong thiên nhiên là *trans*-zeatin (có trong *Zea mays*), axit lupinic (trong *Lupinus augustifolius*) triacantin (trong *Holarrhena mitis*) và đeoxieritadenin (trong *Leontinus edodes*)...

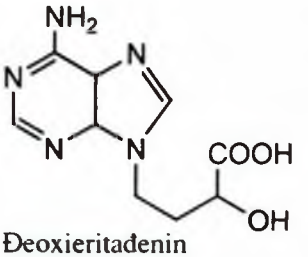


trans-Zeatin ; R = H

Axit lupinic ; R = $CH_2CH(NH_2)COOH$

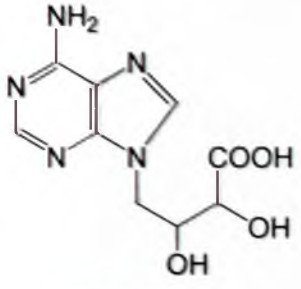


Triacantin

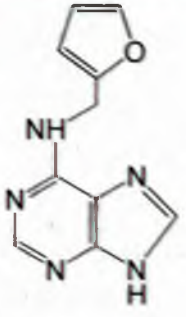


Đeoxieritađenin

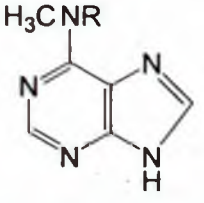
Sau đây là công thức cấu tạo của một số dẫn xuất khác của purin có trong thiên nhiên:



Eritađenin

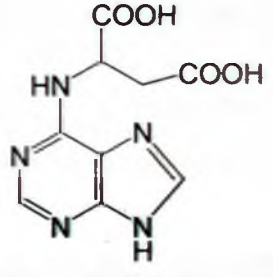


Kinetin

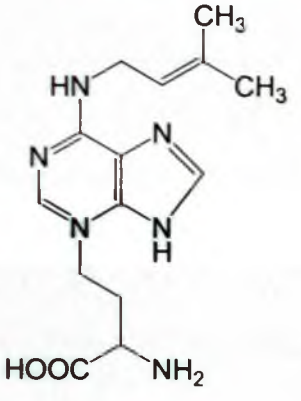


R = H; 6-Metylaminopurin

R = CH_3; 6-Đimetylaminopurin



6-Sucxinoaminopurin



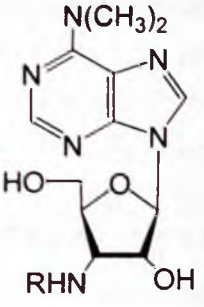
Điscađenin

10.4.2.3 Các nucleozit có tính kháng sinh và các chất tổng hợp tương tự

Ađenin và guanin là những thành phần cấu tạo cơ bản của các nucleozit và nucleotit dãy purin (xem 10.2.1). Ngoài các chất quan trọng đó, còn khá nhiều nucleozit có tính kháng sinh. Dưới đây sẽ giới thiệu một số nucleozit đó :

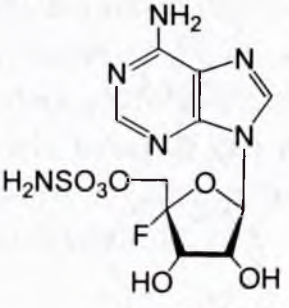
Purin nucleozit	Tên thông thường (nguồn)
6-Đimetylamino-9-[(3-*p*-metoxi-β-L-phenylalanylamino)-3-đeoxi-β-D-ribofuranozyl]purin....	Puromicin (*S.alboniger*)
3'-Đeoxiađenozin.....	Cordincepin (*Cordyceps militaris* và *Aspergillus nidulans*)
6-Amino-9-(β-D-psicofuranozyl)purin.....	Psicofuranin (*S. hygroscopicus var. decoyicus*)
9-β-D-(5,6-Psicofuranosenyl)-6-aminopurin.....	Angustmicin A (*S. hygroscopicus*)
9-(β-D-Ribofuranozyl)-2-metoxiađenin.....	Spongozin (*C. trypta*)

Purin nucleozit	Tên thông thường (nguồn)
9-(β-D-Arabinofuranozyl)adenin.....	Spongoadenozin (*S. antibioticus*)
9-[β-(2'α,3'α-Đihiđroxi-4'β-đihiđroximetyl) xiclopentyl]adenin.....	Aristeromicin (*S. citricolor*)
4'5'-Đihiđroaristeromicin.....	Neplanocin A (*Actinoplanacea ampullariella*)
9-(Fluoro-5-*O*-sunfamoylpentofuranozyl)adenin...	Nucleociđin (*S. clavus*)
9-(β-D-Ribofuranozyl)purin.....	Nebularin (*Agaricus nebularis*)
1-Metylisoguanozin.....	Đoriđozin (*Tedania digitata*)

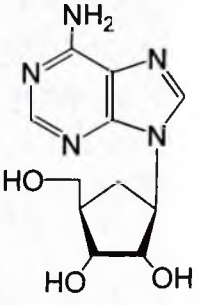


Puromicin

R = *p*-metoxi-L-phenylalanyl



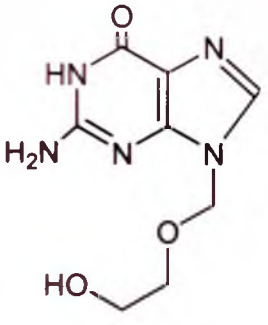
Nucleociđin



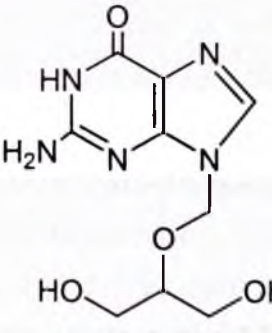
Aristeromicin

Phỏng theo cấu trúc của các nucleozit thiên nhiên có tính kháng sinh và một số dẫn xuất đơn giản của purin, người ta đã tổng hợp và ứng dụng các hợp chất tương tự mà có hoạt tính chống virus và/hoặc chống u rất mạnh.

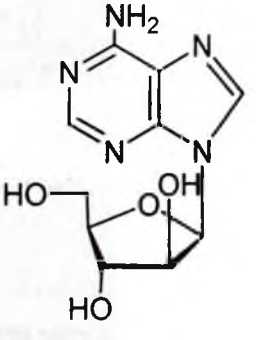
Các chất chống virus, như acylovir, gancylovir, viđarbin,...



Acylovir

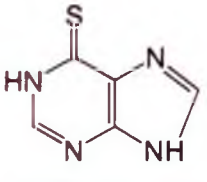


Gancylovir

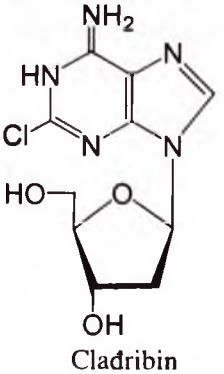


Viđarbin

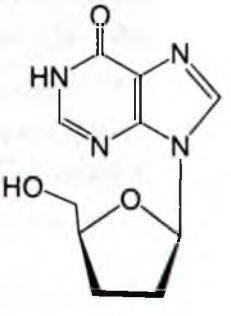
Các chất chống ung thư, như 6-mercaptopurin, cladribin,...



6-Mercaptopurin



Cladribin

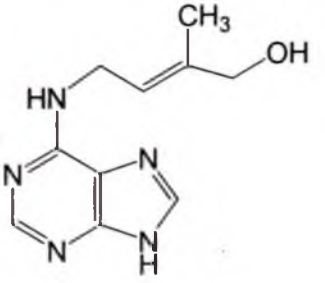


Điđexinozin (DDI)

Cùng với ziđovuđin (hay AZT) và lamivuđin (hay 3-TC), điđeoxinozin (hay DDI) là thuốc điều trị bệnh AIDS .

10.4.2.4 Các xitokinin

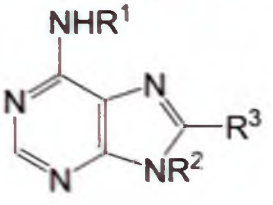
Xitokinin có trong thực vật, cấu tạo của chúng có liên hệ với cấu tạo của adenin. Vai trò của các xitokinin là kích thích sự phân chia tế bào, nên chúng là những phitohormon tương tự như các auxin, giberelin, axit abxixic và etilen.



Xitokinin được khảo sát kĩ nhất là zeatin hay là *trans*-6-(4-hiđroxi-3-metylbut-2-enyl)aminopurin:

Đồng phân *cis* của zeatin tuy cũng có trong thiên nhiên, song hoạt tính sinh học kém đồng phân *trans* tới hàng chục lần.

Đa số các xitokinin khác có cấu tạo chung tương tự zeatin:



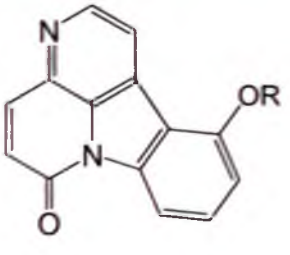
$R^1 = CH_2CH\overset{E}{=}C(CH_3)CH_2OH$;	$R^2 = R^3 = H$;	Zeatin
$R^1 = CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2OH$;	$R^2 = R^3 = H$;	Đihiđrozeatin
$R^1 = CH_2CH{=}C(CH_3)_2$;	$R^2 = R^3 = H$;	N^6-Isopentenyladenin
$R^1 = CH_2CHOHCOH(CH_3)CH_2OH$;	$R^2 = R^3 = H$	
R^1 = furfuryl ;	$R^2 = R^3 = H$;	6-Furfurylaminopurin
$R^1 = C_6H_5CH_2$;	$R^2 = R^3 = H$;	N^6-Benzyladenin(Verđan)
$R^1 = C_6H_4OH$-2 ;	R^2 = glucofuranozyl; $R^3 = SCH_3$	

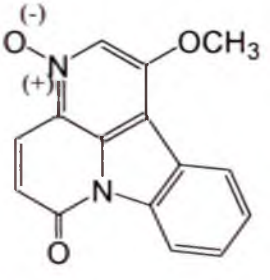
Cho đến nay người ta đã biết tới hàng trăm xitokinin thiên nhiên và tổng hợp.

10.4.3 Hệ dung hợp giữa hai dị vòng có chung một dị tử nitrogen

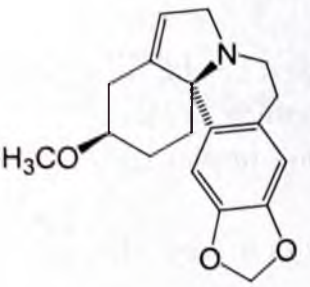
10.4.3.1 Inđolizin và azainđolizin

Trong thiên nhiên chỉ gặp một vài hợp chất chứa vòng inđolizin. Đó là amorin và một hợp chất có cùng hệ vòng tetraxilic:

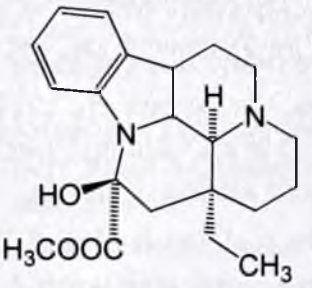




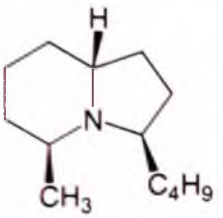
Tuy nhiên, vòng inđolizin đã được hiđrogen hoá một phần hay hoàn toàn là inđoliziđin lại có mặt trong thành phần cấu tạo phân tử nhiều hợp chất thiên nhiên. Thí dụ:



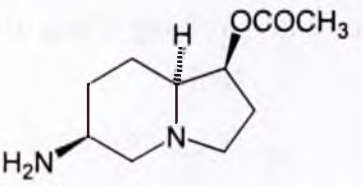
(±)-Erithralin
(ankaloit)



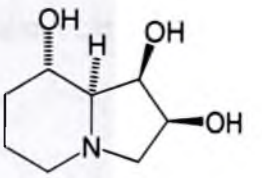
(±)-Eburanamonin
(ankaloit)



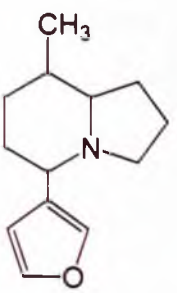
3-Butyl-5-metylinđoliziđin
(pheromon của một loài kiến)



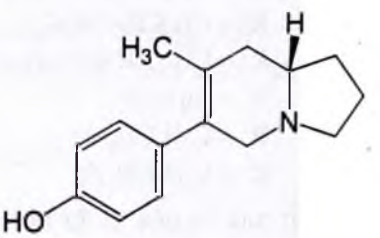
Slaframin
(từ *Rhizoctonia leguminicola*)



Swainsonin
(từ *Swainsona caneszens*)

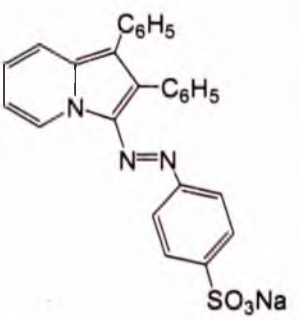


5-(3-Furyl)-8-metylinđoliziđin
(trong tuyến thơm của một loài hải li)

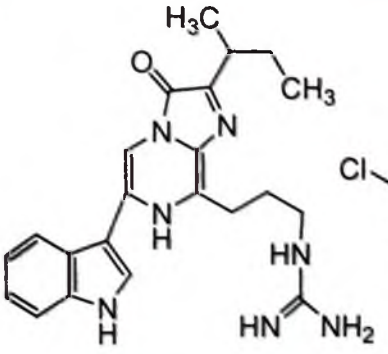


Ipalbiđin
(ankaloit)

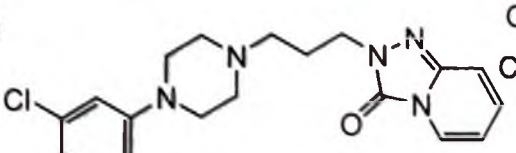
Một số dẫn xuất của inđolizin biểu hiện các dược tính như kháng viêm, kháng khuẩn, hạ sốt,... Các phẩm nhuộm azo chứa nhân inđolizin đã được tổng hợp và ứng dụng, chẳng hạn phẩm sau đây:



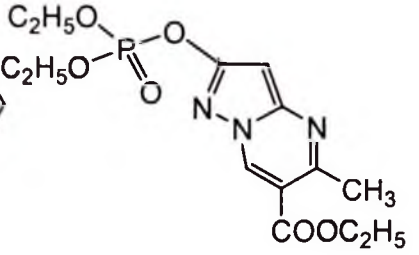
Mặc dù hiếm thấy trong thiên nhiên, vòng azainđolizin có mặt trong phân tử một số hợp chất quan trọng như trazađon (thuốc chữa bệnh trầm cảm), pirazophos (thuốc trừ nấm cho cây trồng), *Cypridina lucipherin* (chất phát huỳnh quang),...



Cypridina luciferin



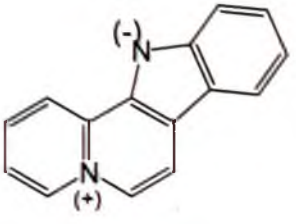
Trazadon



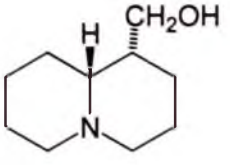
Pirazophos

10.4.3.2 Muối quinolizini, quinolizin và quinoliziđin

Trong thiên nhiên rất hiếm khi thấy dẫn xuất của ion quinolizini, chẳng hạn có ankaloit sempervirin. Tuy nhiên, người ta tìm thấy hàng trăm ankaloit chứa nhân quinolizin hoặc quinoliziđin mà điển hình là lupinin.

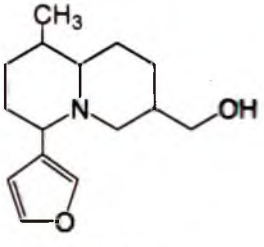


Sempervirin

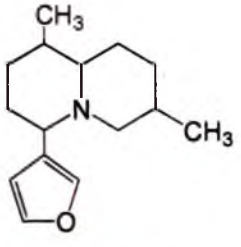


Lupinin

Castoramin và đeoxinupharidin cũng là những ankaloit chứa vòng quinoliziđin:

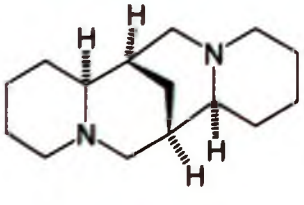


Castoramin

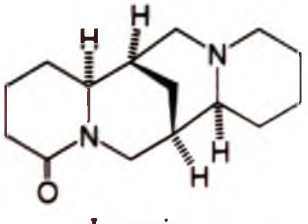


Đeoxinupharidin

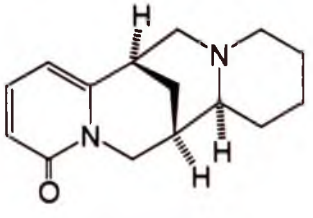
Trong phân tử các hợp chất ankaloit tetraxiclic như spactein, lupanin và anagirin đều chứa hai vòng quinoliziđin:



Spactein

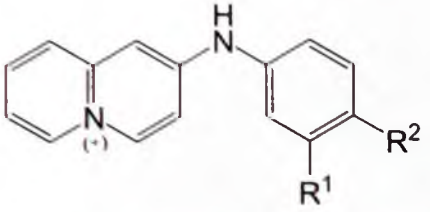


Lupanin



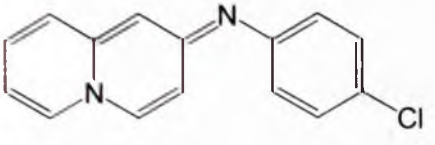
Anagirin

Các chất tổng hợp chứa ion quinolizini có nhiều dược tính quan trọng:

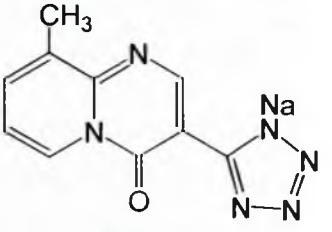


R^1 = H, R^2 = ankoxi, diankylamino ; trừ giun sán.
R^1 = R^2 = Cl ; chống co thắt.
R^1 = H, R^2 = C_6H_5N=N- ; kháng viêm.
R^1 = CH_3O, R^2 = H ; kháng viêm.

Các dẫn xuất của quinolizin cũng có dược tính tốt, chẳng hạn thuốc chống viêm loét 2-(4-clorophenylimino)-2*H*-quinolizin, thuốc chữa hen pemirofast,...



2-(4-Clorophenylimino)-2*H*-quinolizin



Pemirofast

11 DỊ VÒNG NO VÀ KHÔNG NO

11.1 DỊ VÒNG BA CẠNH

11.1.1 Phản ứng của dị vòng no ba cạnh *643*
11.1.1.1 Aziridin 643
11.1.1.2 Oxiran 645
11.1.1.3 Thiiran 649
11.1.2 Tổng hợp dị vòng no ba cạnh *651*
11.1.2.1 Aziridin 651
11.1.2.2 Oxiran 652
11.1.2.3 Thiiran 655
11.1.3 Dị vòng no ba cạnh trong thiên nhiên và/hoặc có ứng dụng thực tiễn *656*
11.1.3.1 Hợp chất chứa dị vòng no ba cạnh có trong thiên nhiên 656
11.1.3.2 Hợp chất chứa dị vòng no ba cạnh có ứng dụng thực tiễn 658

11.2 DỊ VÒNG BỐN CẠNH

11.2.1 Phản ứng của dị vòng no bốn cạnh *660*
11.2.1.1 Azetidin và azetidin-2-on 660
11.2.1.2 Oxetan và oxetan-2-on 663
11.2.1.3 Thietan và thietan-2-on 666
11.2.2 Tổng hợp dị vòng no bốn cạnh *667*
11.2.2.1 Azetidin và azetidin-2-on 667
11.2.2.2 Oxetan và oxetan-2-on 668
11.2.2.3 Thietan 670
11.2.3 Dị vòng bốn cạnh trong thiên nhiên và/hoặc có ứng dụng thực tiễn *670*
11.2.3.1 Hợp chất chứa dị vòng bốn cạnh có trong thiên nhiên 670
11.2.3.2 Hợp chất chứa dị vòng bốn cạnh có ứng dụng thực tiễn 672

11.3 DỊ VÒNG SÁU CẠNH CHỨA MỘT DỊ TỬ OXIGEN HOẶC LƯU HUỲNH

11.3.1 Piran và benzopiran *673*
11.3.1.1 Phản ứng của piran và benzopiran 674
11.3.1.2 Tổng hợp piran và benzopiran 676
11.3.2 Piranon và benzopiranon *679*
11.3.2.1 Phản ứng của piran-2-on và dẫn xuất benzo 679
11.3.2.2 Phản ứng của piran-4-on và dẫn xuất benzo 683
11.3.3 Thiopiran và thiopiranon *685*
11.3.3.1 Thiopiran 685
11.3.3.2 Thiopiranon và thiopiranthion 686
11.3.4 Dị vòng sáu cạnh chứa một dị tử oxigen trong thiên nhiên và/hoặc có ứng dụng thực tiễn *687*
11.3.4.1 Hợp chất có trong thiên nhiên 687
11.3.4.2 Hợp chất có ứng dụng thực tiễn 689

11.4 DỊ VÒNG SÁU CẠNH CHỨA HAI DỊ TỬ TRONG ĐÓ CÓ OXIGEN HOẶC LƯU HUỲNH

11.4.1 Dị vòng sáu cạnh chứa hai dị tử oxi hoặc lưu huỳnh *691*
11.4.1.1 Phản ứng của đioxan, đioxen, đioxađien và các chất tương đồng chứa lưu huỳnh 692
11.4.1.2 Tổng hợp đioxan, đioxen, đioxađien và các chất tương đồng chứa lưu huỳnh 694
11.4.2 Dị vòng sáu cạnh chứa hai dị tử khác nhau. Oxazin và thiazin *696*
11.4.2.1 Phản ứng của oxazin, thiazin và các dẫn xuất benzo 696
11.4.2.2 Tổng hợp oxazin, thiazin và các dẫn xuất benzo 699
11.4.3 Ứng dụng thực tiễn của các hợp chất dị vòng sáu cạnh chứa hai dị tử và các hợp chất quan trọng *702*
11.4.3.1 Dị vòng sáu cạnh chứa hai dị tử oxigen hoặc lưu huỳnh 702
11.4.3.2 Dị vòng sáu cạnh chứa một dị tử nitrogen và một dị tử oxigen hoặc lưu huỳnh 703

11.5 DỊ VÒNG KHÔNG NO BẢY CẠNH

11.5.1 Azepin *705*
11.5.2 Oxepin *707*
11.5.3 Thiepin *709*
11.5.4 Điazepin *711*
11.5.4.1 1,2-Điazepin 711
11.5.4.2 1,4-Điazepin 712
11.5.5 Hợp chất chứa dị vòng bảy cạnh có trong thiên nhiên và/hoặc có ứng dụng thực tiễn *713*
11.5.5.1 Hợp chất có trong thiên nhiên 713
11.5.5.2 Hợp chất có ứng dụng thực tiễn 713

11.6 ETE CRAO VÀ CRIPTAN

11.6.1 Khái niệm về ete crao và criptan *714*
11.6.2 Phản ứng của ete crao và criptan *716*
11.6.2.1 Sự tạo phức với ion kim loại kiềm 716
11.6.2.2 Sự tạo phức với ion amoni 717
11.6.2.3 Sự tạo phức với một số cation khác 718
11.6.2.4 Sự tạo phức với anion 719
11.6.3 Tổng hợp ete crao và criptan *720*
11.6.3.1 Ete crao 720
11.6.3.2 Criptan 722
11.6.4 Ứng dụng của ete crao và criptan *724*
11.6.4.1 Hoà tan các chất 724
11.6.4.2 Ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ 724
11.6.4.3 Ứng dụng trong hoá phân tích 725

Các chương từ 4 đến 10 khảo sát các dị vòng năm và sáu cạnh biểu hiện tính thơm rõ rệt. Chương 11 này đề cập đến các dị vòng no và không no quan trọng, bao gồm cả các vòng nhỏ và vòng lớn.

11.1 DỊ VÒNG BA CẠNH

Về lí thuyết, các dị vòng ba cạnh chứa một dị tử có thể là những vòng no hoặc không no. Tuy vậy, trong thực tế chỉ các dị vòng no sau đây và một trong các dị vòng không no là bền vững, có thể phân lập ở trạng thái nguyên chất và khảo sát trực tiếp bằng phương pháp vật lí:

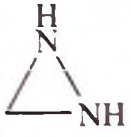
Aziriđin
(Etylen imin)
t_s 56°C

Oxiran
(Etylen oxit)
t_s 11°C

Thiiran
(Etylen sunfua)
t_s 55 - 56°C

1-Azirin
(2*H*-Azirin)

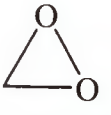
Các dị vòng ba cạnh chứa hai dị tử cũng có thể là những vòng no hoặc không no. Sau đây là những hợp chất bền, có thể phân lập ở trạng thái nguyên chất:



Điaziriđin

1-Điazirin

Oxaziriđin



Đioxiran

Mục này khảo sát các dị vòng no ba cạnh chứa một đị tử.

11.1.1 Phản ứng của dị vòng no ba cạnh

Các dị vòng no ba cạnh có đặc điểm chung là đều chịu sức căng *Baeyer* nên dễ bị mở vòng để tạo thành những hợp chất mạch hở. Do sự phân cực của liên kết giữa cacbon và đị tử, các dị vòng này đều nhạy cảm với tác dụng của axit, bazơ và các tác nhân nucleophin. Điều này giải thích tại sao chúng có khả năng phản ứng rất cao và thường rất độc.

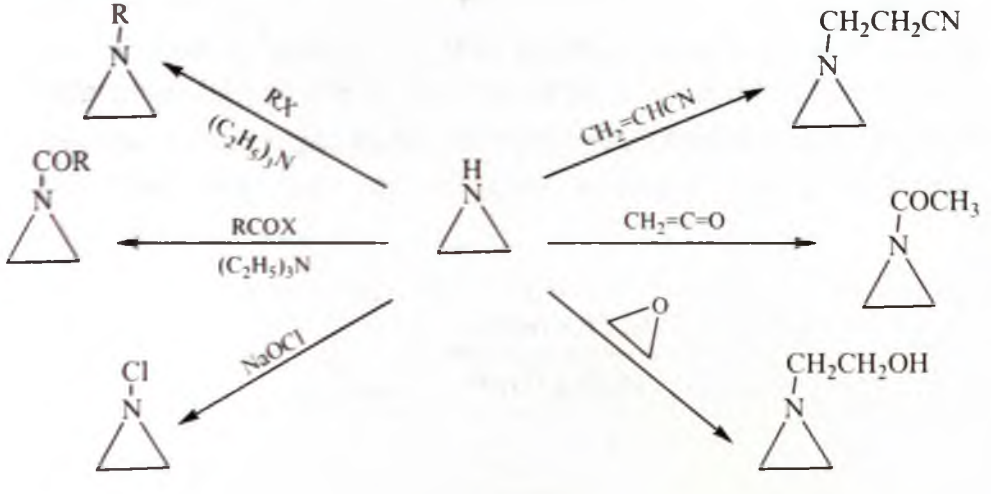
11.1.1.1 Aziriđin

a) *Tính bazơ*

Aziriđin có pK_a 8,04 chứng tỏ tính bazơ yếu hơn nhiều so với đimetylamin (pK_a 10,77) và piroliđin (pK_a 11,27). Phản ứng proton hoá nguyên tử nitrogen sinh ra muối **aziriđini không bền, dễ mở vòng.**

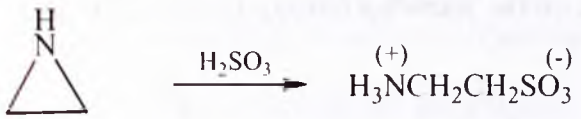
b) *Phản ứng thế nguyên tử hiđrogen của NH*

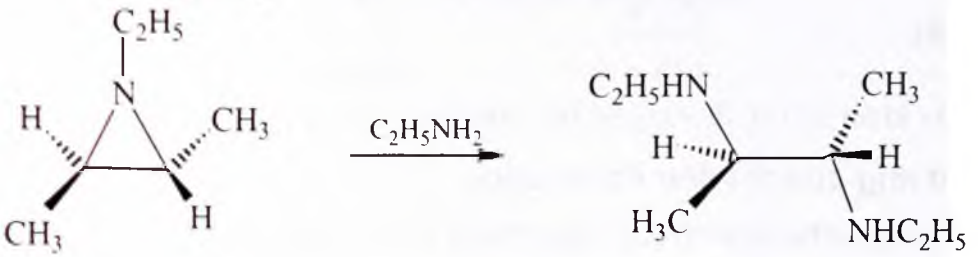
Tương tự các amin bậc hai mạch hở, aziriđin và các dẫn xuất mà còn chứa NH đều có thể tham gia các phản ứng ankyl hoá, axyl hoá trong điều kiện có mặt bazơ như trietylamin để tránh sự tạo thành muối aziriđini. Nhóm NH của aziridin cũng có thể cộng nucleophin vào acrilonitrin, etyl acrilat, oxiran,... Tác dụng của natri hipoclorit có thể chuyển hoá aziriđin thành dẫn xuất *N*-cloro.



c) *Phản ứng mở vòng*

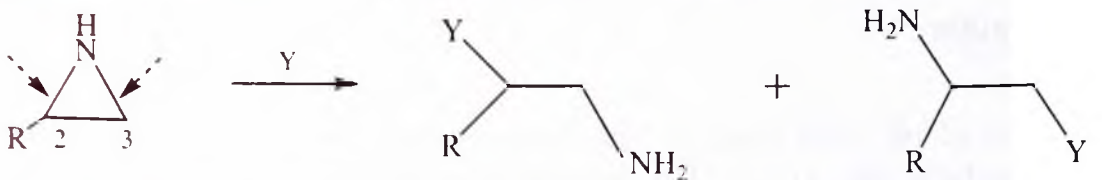
Phần lớn các phản ứng của aziriđin xảy ra với sự mở vòng, do tác đụng của tác nhân nucleophin trong môi trường thuận lợi là axit yếu:



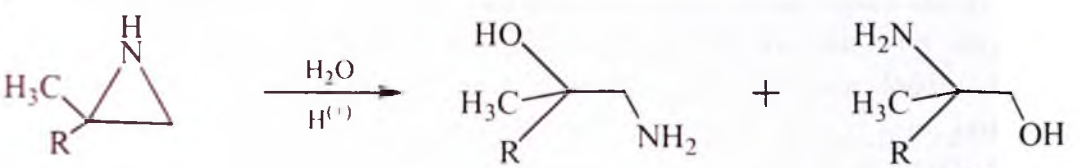


trans *meso*

Đối với các dẫn xuất thế không đối xứng của aziriđin, phản ứng mở vòng tạo ra hai đồng phân cấu tạo, kết quả của sự phân cắt liên kết N–C^2 hay liên kết N-C^3:



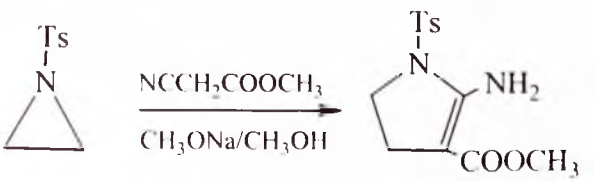
Tỉ lệ giữa hai đồng phân phụ thuộc nhiều yếu tố: tính nucleophin của Y, bản chất và số lượng nhóm thế R, môi trường,... Thí dụ phản ứng thuỷ phân 2-metyl- và 2,2-đimetylaziriđin trong axit percloric 2M ở 30°C:



R = H	42%	58%
R = CH_3	93%	7%

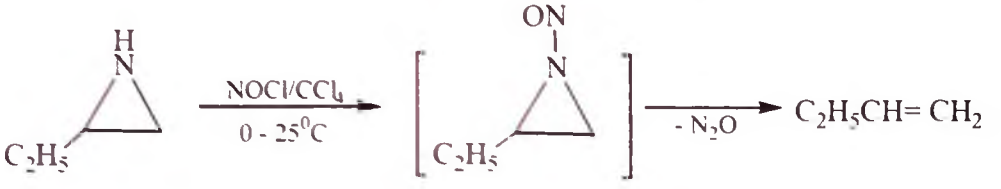
Cơ chế S_N1 thuận lợi cho sự phân cắt N-C^2 vì tạo được cacbocation trung gian bền hơn; trái lại cơ chế S_N2 phù hợp với sự phân cắt N-C^3, vì ít bị án ngữ không gian hơn.

Khi đùng tác nhân nucleophin là cacbanion, phản ứng mở vòng aziridin có thể được nối tiếp bằng giai đoạn cộng-đóng vòng tạo ra vòng năm cạnh chứa nitrogen. Thí dụ:

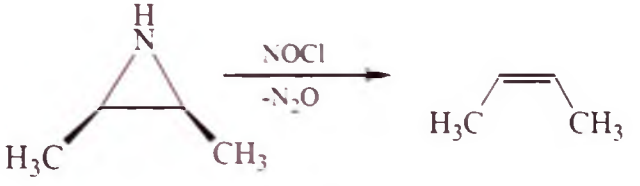


d) *Phản ứng đeamin hoá tạo thành anken*

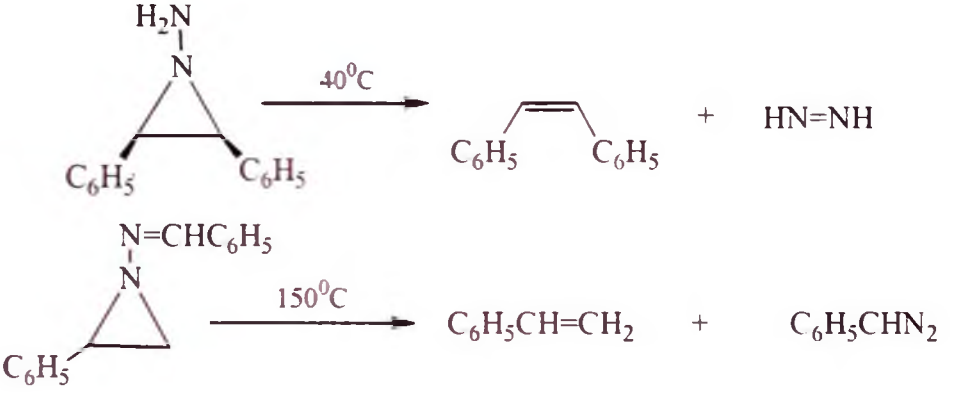
Các aziriđin còn chứa N–H tự do bị đeamin hoá bởi nitrosyl clorua. Có lẽ *N*-nitrosoaziriđin là sản phẩm trung gian của phản ứng. Thí dụ:



Phản ứng đeamin hoá có tính đặc thù lập thể. Chẳng hạn, từ *cis*-2,3-đimetylaziriđin sinh ra *cis*-but-2-en:



N-Aminoaziriđin và các dẫn xuất *N*-aryliđen của nó bị đeamin hoá bởi tác dụng của nhiệt. Thí dụ:

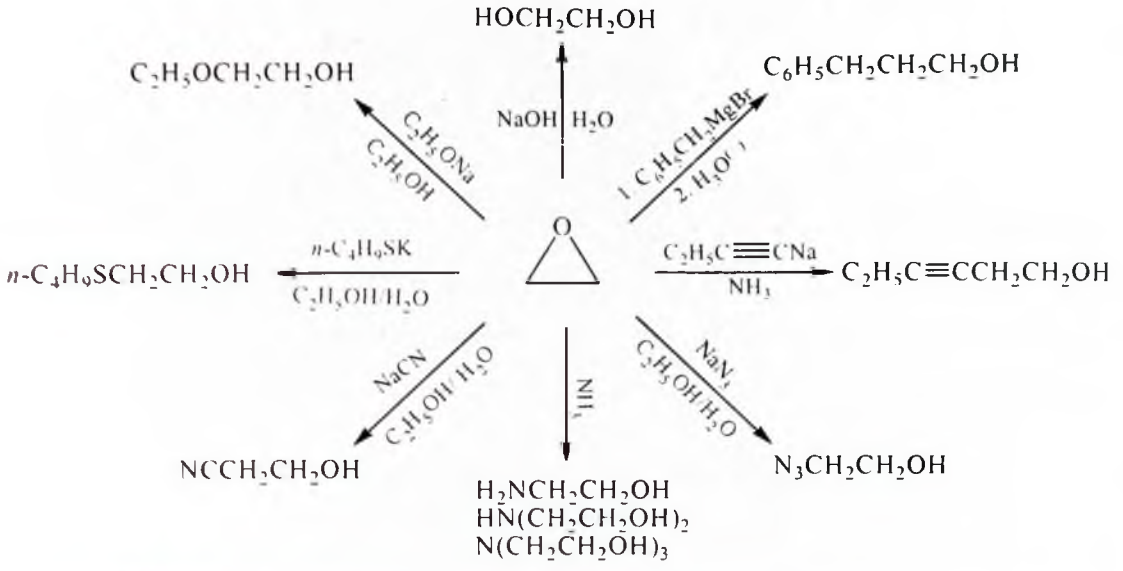


11.1.1.2 Oxiran

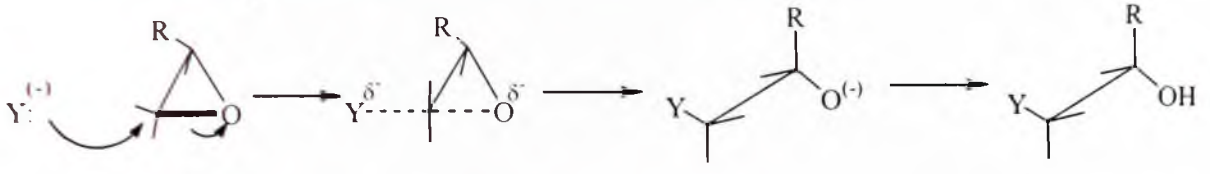
Khác hẳn ete và tương tự aziridin, oxiran có khả năng phản ứng rất cao, đặc biệt là các phản ứng mở vòng.

a) *Phản ứng mở vòng nucleophin*

Phản ứng mở vòng nucleophin diễn ra nhanh và toả nhiệt, các tác nhân phản ứng rất đa dạng. Thí dụ:

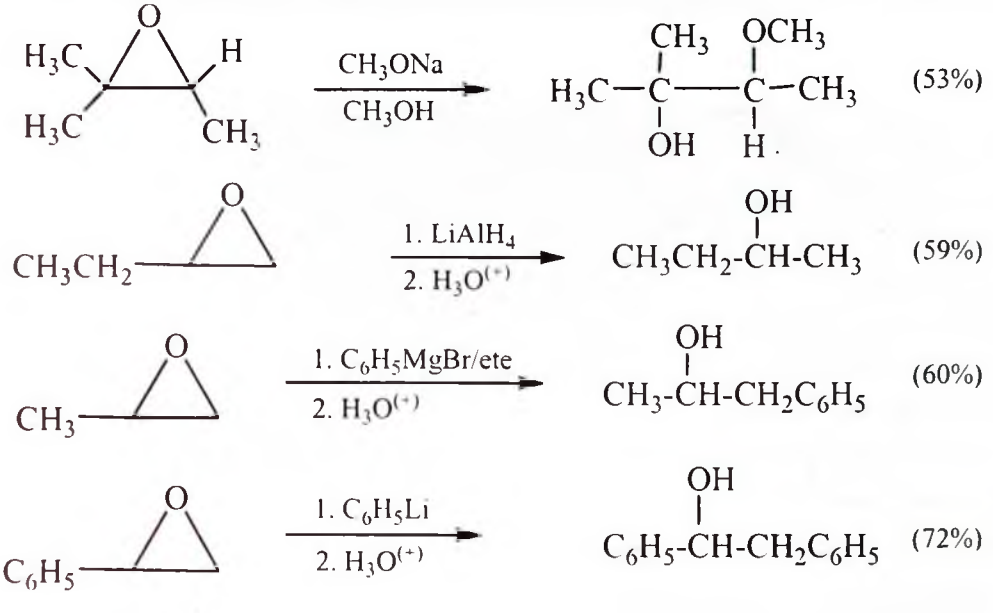


Các phản ứng mở vòng nucleophin thường xảy ra theo kiểu S_N2 :

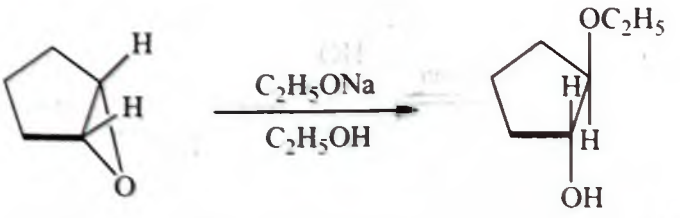


Từ cơ chế phản ứng trên, ta suy ra hai điều quan trọng:

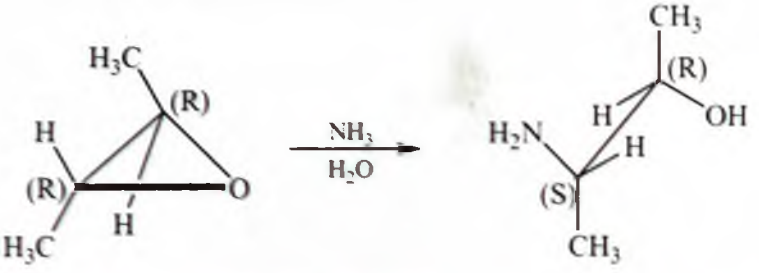
Một là, đối với các oxiran không đối xứng, tác nhân nucleophin ưu tiên tấn công vào cacbon ít nhóm thế, ít bị án ngữ không gian. Điều này đã được thực nghiệm xác nhận. Thí dụ:



Hai là, phản ứng xảy ra với sự quay cấu hình ở nguyên tử cacbon bất đối tham gia phản ứng. Điều này cũng được thực nghiệm xác nhận. Thí dụ:



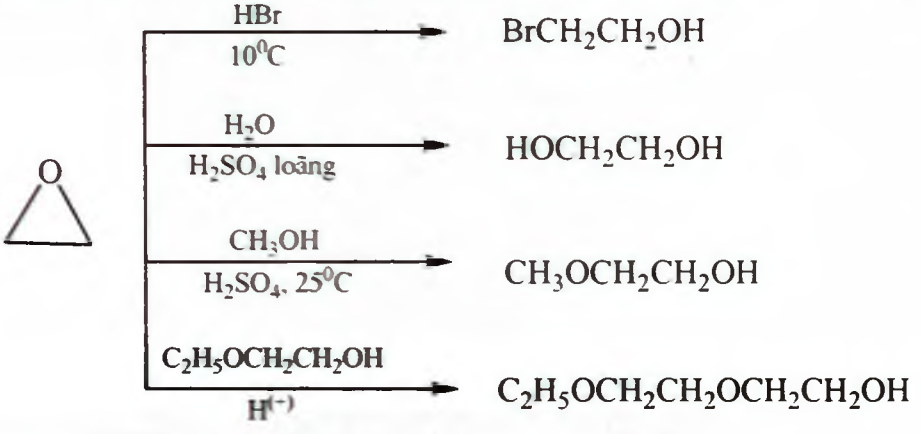
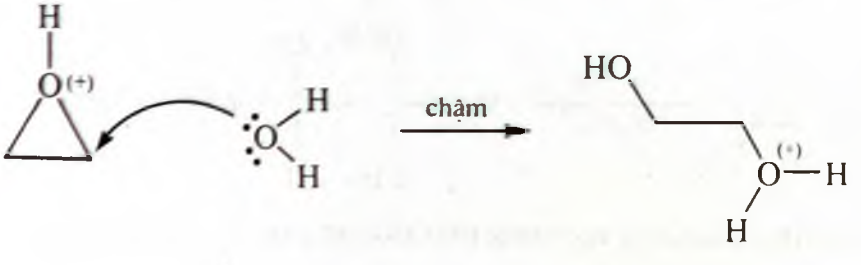
(67%)



(70%)

b) *Phản ứng mở vòng nhờ chất xúc tác axit*

Khi có mặt axit xúc tác, phản ứng mở vòng trở nên dễ dàng. Thí dụ:



Vai trò của chất xúc tác là làm tăng điện tích dương ở nguyên tử cacbon của vòng nhờ quá trình proton hoá nguyên tử oxigen. Tiếp theo là giai đoạn tấn công nucleophin và kết thúc là giai đoạn tách proton: